



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

Kurzzeitergebnisse zur intragastralen Glukosetoleranz nach isologer Pankreastransplantation bei der Ratte

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Georg Carol Walter

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Meister
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.1984

Meinen Eltern widme ich diese Arbeit.

INHALTSÜBERSICHT

I	Einleitung	Seite
	A Bemerkungen zum Problemkreis Diabetes	1
	B Mögliche Behandlungskonzepte	1
	C Geschichte der Pankreastransplantation	3
	D Aktueller Stand der Pankreastransplantation im Tierexperiment	
	1. Grundprinzipien der Übertragung des Pankreasgewebes	5
	2. Metabolische und morphologische Ergebnisse	6
II	Themafrage	8
III	Material und Methoden	
	A Versuchstiere	10
	1. Induktion des Diabetes mellitus	11
	2. Pankreastransplantation bei der Ratte	11
	3. Einteilung der Versuchsgruppen	19
	4. Zeitliche Einteilung der Tests	20
	B Prüfung der Organfunktion	
	Oraler Glukosetoleranztest (OGT)	21
	C Analysen	
	1. Glukose	22
	2. Insulin	22
	3. Glukagon	23
	4. Somatostatin	23

D	Statistische Verfahren	24
IV	Ergebnisse	
A	Streptozotocin-Diabetes bei der Ratte	25
B	Verhalten der Parameter:	
1.	Glukose	30
2.	Insulin	36
3.	Glukagon	41
4.	Somatostatin	45
	Statistischer Vergleich der integrier-	
	ten Kurvenverläufe	49
V	Diskussion	
A	Bewertung der angewandten Verfahren	
1.	Streptozotocin-Diabetes	50
2.	Einfluß der Narkose	50
B	Bewertung der Tierversuche	52
C	Interpretation der Ergebnisse	53
VI	Zusammenfassung	63
VII	Tabellenteil	67
VIII	Literaturverzeichnis	97
IX	Lebenslauf	105

I EINLEITUNG

A Bemerkung zum Problemkreis Diabetes

Momentan sind zirka 2% der Bevölkerung der westlichen Welt Diabetiker. Der Diabetes steht mittlerweile an siebenter Stelle aller Todesursachen. In der BRD ist er die Hauptursache der Erblindung. Allgemein wird von einer steigenden Tendenz berichtet, wobei die Gründe hierfür noch im Dunkeln liegen. Die anfängliche Hoffnung, die auf der Entdeckung des Insulins beruhte, erfüllte sich nicht. So ist es leider nicht gelungen, mit Insulinsubstitution und diätetischen Maßnahmen die bekannten Folgeschäden, wie Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie und Vaskulopathie zu vermeiden. Sie wurden lediglich in ein späteres Lebensalter verlagert.

B Mögliche Behandlungskonzepte

Da man sehr schnell erkennen mußte, daß der äußerst vielgestaltige Regelkreis der Blutzuckerregulation nicht durch die bloße tägliche Insulingabe im Gleichgewicht zu halten ist, erdachte man sich "physiologische" Behandlungskonzepte:

1. Pankreasorgantransplantation
2. Inselzelltransplantation
3. "Künstliche" Betazelle
4. Kombinationstherapie, bestehend aus Somatostatin, Insulin und einer Diät.



- ad 1: Am Menschen wurden bis Januar 1982 mehr als 200 Pankrasorgane transplantiert. Die längste Transplantatfunktion belief sich auf vier-einhalb Jahre, die meisten jedoch weniger als ein Jahr.
- ad 2: Die Übertragungen isolierter Langerhans'scher Inselzellen haben leider bis jetzt nicht die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt, da auch sie letztendlich der Immunabwehr zum Opfer fallen. Dieses Konzept wird im Labor weiterhin erprobt. Eine Anwendung in der Klinik ist momentan noch nicht gerechtfertigt.
- ad 3: Dieses Gerät besteht aus einem Glukosesensor, einem Rechner, einem Insulinreservoir, einer Pumpe und einer Energiequelle. Die Größe eines Herzschrittmachers erscheint nicht unrealistisch. Leider beträgt im Augenblick die Funktionsdauer des Sensors maximal 500 h (33). Aus diesem Grunde sind bereits mehrere Geräte auf dem Markt, bzw. in der klinischen Erprobung, die auf den Sensor gänzlich verzichten. Sie zeichnet eine basale Insulinsekretion aus, die anlässlich von Mahlzeiten vom Patienten erhöht werden kann. Die Insulinabgabe erfolgt intravenös oder subkutan aus extern oder intern angebrachten Geräten. Bis jetzt findet es bevorzugt beim jugendlichen Insulinmangeldiabetes Verwendung. Aus den USA wird von Todesfällen berichtet, die infolge nicht adäquater Funktion auftraten.

ad 4: Es wurde beobachtet, daß Somatostatin bei nüchternen, nicht diabetischen Patienten sowohl den Insulin-, als auch den Glukagonspiegel senkt (37). Somit hätte man eine Möglichkeit, den Spiegel des, bei Diabetikern stets erhöhten, glukosefreisetzenden Glukagons und des ebenso erhöhten, die Resorption beeinflussende, Somatostatins zu beeinflussen. An eine klinische Erprobung ist bis jetzt noch nicht zu denken.

C Geschichte der Pankreastransplantation

Der seit dem Altertum bekannte Diabetes wurde bereits 1682 von BRUNNER der Bauchspeicheldrüse zugeordnet. Er konnte im Tierexperiment durch Pankreatektomie Polydypsie und Polyurie hervorrufen. Diese Beobachtungen gerieten wieder in Vergessenheit. Erst in der Mitte des letzten Jahrhunderts wandte sich CLAUDE BERNARD diesem Themenkreis wieder zu.

HERING UND MINKOWSKY (47) konnten 1889 den von LANGERHANS' beschriebenen Inseln die Blutzuckerregulation zuordnen.

BAUTING und BEST berichteten 1922 darüber, daß Extrakte aus vorher duktiligierten Pankreata den Blutzuckerspiegel von pankreatektomierten Hunden senken konnten. Der daraus gewonnene Stoff, genannt Insulin, zeigte auch am Menschen blutzuckersenkende Wirkung.

Leider half diese sensationelle Entdeckung nicht, die Spätschäden speziell jugendlicher Diabetiker zu vermeiden. Für die Therapie des Altersdiabetes stand nun jedoch ein adäquates Mittel zur Verfügung.

Gleichzeitig mußte man erkennen, daß die Blutzuckerregulation ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hormone und Regelkreise ist.

Transplantationsversuche der 20er und 50er Jahre unseres Jahrhunderts scheiterten sowohl an technischen, als auch an immunologischen Problemen. Ebenso schlugen Injektionen von Pankreashomogenaten fehl.

1959 verpflanzten BROOKS und GIFFORD Pankreasgewebe als Allograft beim Menschen. Allerdings mit wenig Erfolg. 1962 beschrieben DEJODE und HOWARD eine Technik der Pankreastransplantation, bei der das Duodenum zur Sicherstellung der exokrinen Funktion erhalten bleibt. Ebenfalls 1962 transplantierten LUKAS, REEMTMA und ROGERS das duktiligierte, kaudale Segment des Pankreas.

Als Zeichen zunehmendes Interesses findet man zahlreiche Publikationen über die verschiedensten Techniken. Zu Anfang beherrschten pankreatiko-duodenale Transplantationen das Bild. Komplikationen von seiten des Duodenums und seiner Anastomosen lenkt die Hoffnungen auf die Transplantation duktiligierter Organe. 1977 berichten DUBERNARD und TRAEGER (8,9,45) über tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Konzept, dem duktokkludierten Pankreassegmenttransplantat.

Bei Übertragung dieser Technik auf die humane Pankreastransplantation waren die Langzeitergebnisse wiederum entmutigend. Schon nach kurzer Dauer stellten die Transplantate ihre endokrine Funktion ein. Als Ursache wurde die starke Verschwielung und der anhaltende Fremdkörperreiz durch das Okklusionsmittel erwähnt.

D Aktueller Stand der Pankreastransplantation im Tier-
experiment

1. Grundprinzipien der Übertragung des Pankreasge-
webes.

Die Transplantation endokrinen Gewebes ist:

- a als vaskularisiertes Organ oder Organsegment
denkbar,
oder
- b als freies Transplantat in Form von isolierten
Inselzellen, oder fetalem oder neonatalem Pan-
kreasgewebe als Homogenat möglich.

ad a: Die Organtransplantation unterscheidet zwei
verschiedene Techniken:

- 1. Die Transplantation unter Erhaltung der exo-
krinen Funktion. Dabei wird entweder das Duo-
denum am Spenderpankreas belassen und anasto-
mosiert oder es wird der Duktus Wirsungianus
mittels Anastomose in den Darm, oder via Ure-
ter in die Blase abgeleitet.
- 2. Die Transplantation unter Ausschaltung des
Exokrinums. Dies wird durch eine Ligatur oder
Okklusion des Pankreasganges bewerkstelligt.

ad b: Mit der Entwicklung neuer Zellisolationstechni-
ken durch LACY und KOSTIANOVSKY (25) begann um
1970 eine Ära, die in der Inselzelltransplanta-
tion eine erfolgversprechende Alternative zur
technisch problematischen Organtransplantation
sieht. Auch hier gibt es verschiedene Möglich-
keiten des Implantationsortes und der Zellge-

winnung (11,12). Meist erfolgt die Isolierung der Inselzellen durch Kollagenaseandauung und nachfolgender Separierung der endo- und exogenen Anteile.

Daneben gibt es Arbeitsgruppen, die fetales und neonatales Pankreasgewebe verwenden, da es immunologisch geringer determiniert ist und einen höheren Anteil an Inselzellen besitzt (21,22).

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle Transplantationen, solange sie im syngenem System stattfanden, auch langfristig endokrin funktionierten. Im allogenen System erwiesen sich die Inselzellen leider als immunogen, d.h. es traten nach kurzer Zeit Abstoßungsreaktionen auf.

2. Metabolische und morphologische Ergebnisse der Pankreastreansplantation im Tierexperiment.

Werden mehr als 20% der normalen Inselzellmasse in Form eines vaskularisierten Pankreas oder Pankreassegmentes einem diabetischen Tier übertragen, normalisiert sich der Blutzucker auf Normalwerte (21), die im syngenem System ein Versuchstierleben anhalten, im allogenen System durch Abstoßung jedoch nur kurzzeitig endokrin aktiv sind.

Vielfach stellte man eine Hyperinsulinämie fest, ihre Ursache in der portosystemischen Drainage und der Denervation haben soll (46). Die Nüchtern-, vielfach aber auch die stimulierten Insulinspiegel unterscheiden sich nach Tiergattung,

der Art der Diabetesinduktion und dem Transplantationsmodell. Im Langzeitversuch, d.h. einem Rattenleben von ca. 2 Jahren, berichtet ORLOFF von Normalen Blutzucker- und gering verminderten Insulinspiegeln bei pankreastransplantierten, diabetischen Tieren. Dabei scheint die Art der Pankreasübertragung von geringerer Bedeutung zu sein, da sowohl die Transplantate mit erhaltener exokriner Funktion als auch die durch Duktligatur bewirkte Atrophie des Exokrinums die Funktion des Pankreasorgans nicht beeinträchtigt (29,30).

In neueren Publikationen (5,15,17,26,35,38,43) findet man Hinweise dafür, daß durch eine Pankreastransplantation im frühen Stadium diabetische Gefäßkomplikationen völlig unterbunden werden und bei bereits eingetretenen Veränderungen ein Fortschreiten verhindert, ja sogar eine gewisse Rückbildung beobachtet werden kann.

II THEMAFRAGE

Beabsichtigte Vorhaben im tierexperimentellen Versuch an der Ratte

Zum größten Teil wurde bisher der Erfolg tierexperimenteller Pankreasorgantransplantationen an der Lebensverlängerung diabetischer Tiere und der Besserung diabetischer Symptome wie Gewichtsverlust, Polyurie, Glukosurie und Veränderungen des Erscheinungsbildes beurteilt. Als meßbare Parameter wurden zunächst der Nüchtern- und der postprandiale Blutzuckerspiegel, später noch Insulin, Glukagon und Somatostatin herangezogen. Die gewonnenen Einzelwerte ließen - in beschränktem Maße - die Regulationsverhältnisse erkennen.

Zur Kinetik dieser Hormone und des Blutzuckers unter standardisierten Bedingungen lassen sich nur wenige Veröffentlichungen finden.

Ziel dieser Arbeit war, an diabetischen Ratten die Auswirkungen einer Pankreasorgantransplantation auf das Glukoseregulationsverhalten zu erforschen. Dies geschah mittels eines definierten Belastungstestes, des oralen Glukosetoleranztests (OGT), der in gewisser Weise die physiologische Situation imitiert. Nicht nur die Störgröße Blutzucker, sondern auch die Regelgrößen Insulin, Glukagon und Somatostatin sollten erfaßt werden.

Als experimentelles Diabetesmodell bot sich der streptozotocin-induzierte Diabetes an, der durch Insulinmangel und Hyperglukagonämie weitgehend dem juvenilen Insulinmangeldiabetes des Menschen entspricht.

Um immunologische Einflüsse, bzw. Wechselwirkungen auszuschließen, wurde im syngen System gearbeitet. Dies geschah durch die Verwendung von Ratten aus Inzuchtstämmen.

III MATERIAL UND METHODEN

A Versuchstiere

Gearbeitet wurde mit weißen Lewisratten (Firma Inovas, Kisslegg, Allgäu), die über 30 Generationen als Inzuchtstamm gezogen und mittels Hauttests auf Histokompatibilität geprüft wurden. Transplantationsimmunologisch liegt hier eine syngene Gewebskonstellation vor.

Verwendet wurden nur männliche Ratten, um eventuelle geschlechtsspezifischen Unterschiede auszuschalten. Das Körpergewicht betrug zwischen 220 und 350 g.

Zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurden die Tiere jeweils 16 h vorher nüchtern gesetzt, ebenso vor dem OGT, der in den Mittagsstunden stattfand. Die Diabetesinduktion durch Streptozotocin erfolgte im Ätherrausch bei nicht nüchternen Tieren.

Die Scheinoperation (Laparatomie) und die Transplantation erfolgten ebenfalls im Ätherrausch, der OGT selbst wurde unter intraperitonealer Nembutalnarkose durchgeführt.

Zwischen Scheinoperation bzw. Organtransplantation und dem OGT legten wir eine Erholungsphase von 12 Tagen.

Zur weiteren Objektivierung unserer Ergebnisse bildeten wir noch zwei Vergleichsgruppen, d.h.

eine diabetische und eine gesunde Gruppe, die dem Operationsstreß nicht ausgesetzt wurden.

1. Induktion des Diabetes mellitus

Streptozotocin (34; Upjohn Inc. Kalamazoo, Michigan, USA) wurde in Zitratpufferlösung gelöst und innerhalb der nächsten halben Stunde appliziert. Die Injektion erfolgte im Ätherrausch als i.v. - Gabe über die Penisvene in einer Dosierung von 65mg/kg Körpergewicht.

Der Erfolg der Diabetesinduktion wurde jeweils am 3. und 7. Tag nach der Streptozotocingabe überprüft. Dazu wurde aus der Schwanzvene mit einer Glaskapillare Blut entnommen und mit der Glucose-oxidase-methode der Blutzuckerspiegel bestimmt.

Als diabetisch galten Tiere, die bei zweimaliger Überprüfung einen Nüchternblutzuckerwert von über 200 mg/dl hatten. Daneben wurden die klinischen Zeichen des Diabetes erfaßt: Gewichtsverlust, Polydipsie und Polyurie, struppiges Fell.

2. Pankreastransplantation bei der Ratte

Die Spenderoperation erfolgte in Nembutal-Anästhesie. Nach Rasur und Desinfektion des Abdomens wird nach ausgedehnter medianer Laparatomie das Xyphoid reseziert. Der Magen wird kopfwärts luxiert; dadurch spannt sich das Pankreas. Es erfolgt nun das Lösen der Verwachsungen zum Mesocolon transversum und der Verbindungen zur großen Magenkurvatur.

Daraufhin **Freipräparation** der Aorta an ihrer linken Seite von der Nierenvene bis zum Aortenschlitz, anschließend Ligatur der Arteria gastrica sinistra am Tripus.

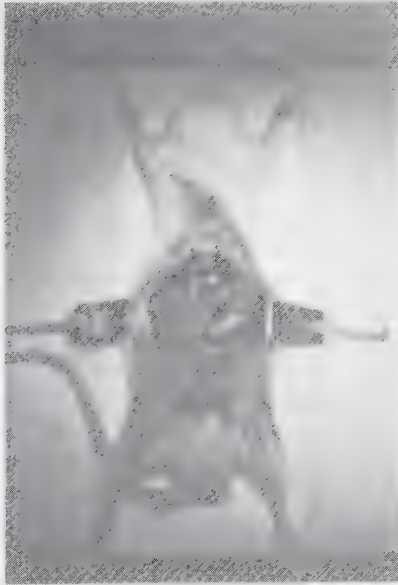


Abb. 1: Operationssitus

Nächster Schritt ist die Ligatur und Durchtrennung der Arteria hepatica propria nach dem Abgang der Arteria gastroduodenalis gemeinsam mit dem vorsichtig freipräparierten Ductus biliodigestivus. Als einziges

Gebilde des Ligamentum hepatoduodenale ist noch die Pfortader erhalten, die sauber bis in die Leberpforte freigelegt wird.



Abb. 2: Freipräpariertes Pankreas und Duodenum,
Ligatur am Magenausgang, Klemme an der
Aorta.

Nun wird das Duodenum nach links geschlagen und die rechte Seite der Aorta freipräpariert. Dazu muß die rechte Arteria renalis ligiert und durchtrennt werden, zusätzlich zwei nach dorsal gehende Lumbalarterien. Jetzt wird das Duodenum postpylorisch mit einer Ligatur verschlossen. Daraufhin erfolgt das Legen einer losen Schlinge um die infrapankreatische Vena mesenterica superior. Eine weitere lose Schlinge wird um die Aorta-unterhalb des Abgangs der

Arteria mesenterica superior gelegt.

Nach Setzen einer Klemme an die proximale Aorta in Höhe des Durchtritts durch das Zwerchfell wird die infrarenale Aorta punktiert und die lose Schlinge angezogen, anschließend wird das isolierte Organ mit kalter Kochsalzlösung durchspült, bis der venöse Abfluß aus der Vena portae völlig klar ist. Das Pankreas blaßt dabei deutlich ab. Dies stellt auch die Kontrolle dar, ob das isolierte Aortensegment, das den Tripus Halleri und die Aorta mesenterica superior enthält, auch alle Teile des Transplantats versorgt. Letzter Schritt der Spenderoperation besteht im Ligieren der losen Schlingen und der Durchtrennung der Vena mesenterica superior sowie der Aorta unterhalb der Ligatur in Höhe der Klemme oberhalb des Tripus Halleri und der Durchtrennung des Duodenums oberhalb der Ligatur und unterhalb des unteren Pankreasrandes. Jetzt wird das entnommene Präparat, bestehend aus Pankreas und Duodenum sowie der noch anhängenden Milz, die als "Handgriff" benützt wird, in gekühlte Kochsalzlösung gelegt.



Abb. 3: Entnommenes Pankreas-Duodenum-Präparat

Empfängeroperation: Das Empfängertier wird mit Äther narkotisiert und nach Rasur und Desinfektion des Operationsfeldes median laparotomiert. Das Dün- und Dickdarmkonvolut wird zwischen feuchten Tupfern nach links außen verlagert.

Jetzt wird die infrarenale Aorta und Vena cava vorsichtig freipräpariert und ein Segment der beiden Gefäße mit einer gebogenen Gefäßklemme ausgeklemmt (siehe Abb. 4).

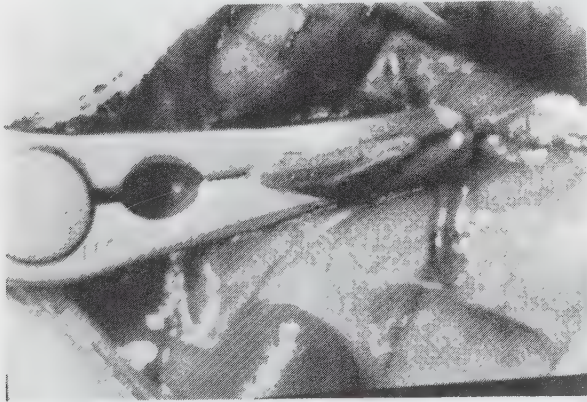


Abb. 4: Klemme an Aorta und Vena cava inferior

Beide Gefäße werden nun mit einem feinen Skalpell längs geöffnet und die ausgeklemmten Gefäßlumina mit Kochsalz ausgespült, damit keine Koagel zurückbleiben. Nach nochmaliger Durchspülung des Transplantats erfolgt jetzt zuerst die aorto-aortale Anastomose fortlaufend mit 8X0 Ethilon, anschließend die porto-cavale Anastomose, ebenfalls mit Ethilon.

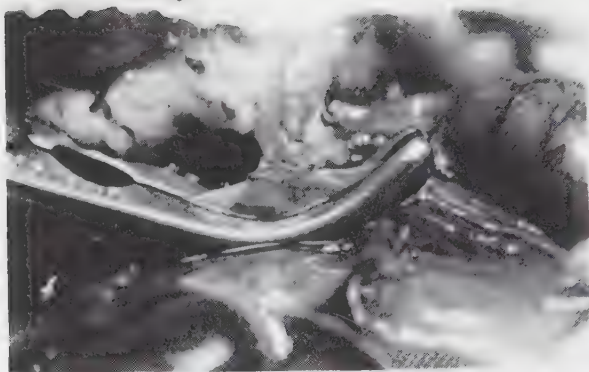


Abb. 5: Fertiggestellte venöse Anastomose

Jetzt wird die Gefäßklemme vorsichtig geöffnet. Bei guten Anastomosen pulsieren die Arterien sichtbar und das Transplantat verfärbt sich sofort rosig.

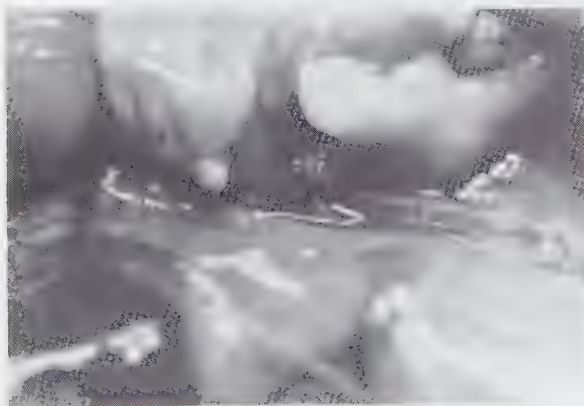


Abb. 6: Eröffnete arterielle Anastomose

Oft ist das offene aborale Ende des Duodenums im Grenzbereich schlecht durchblutet; es muß etwas nachgekürzt werden. Nach querer Eröffnung des Empfängerduodenums erfolgt eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Spender- und Empfängerduodenum mit einreihiger Einzelknopfnah (6 x 0 Prolene).

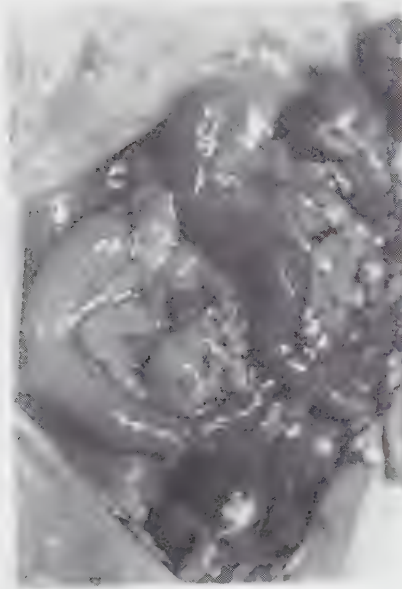


Abb. 7: Pankreas-Duodenum-Präparat in situ mit Duodeno-Duodenostomie

Nach Reposition der Eingeweide wird das Abdomen
zweischichtig verschlossen.
Über die Penisvene werden nun, je nach Blutverlust,
ein bis zwei Milliliter Kochsalzlösung injiziert.

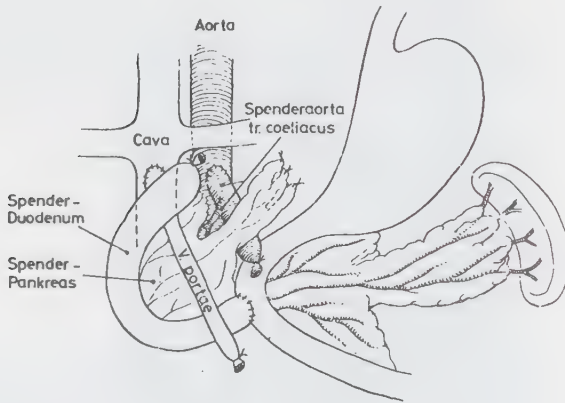


Abb. 8: Zeichnung des Transplantats in situ mit den
Anastomosen

3. Versuchsgruppen

Es wurden sechs Gruppen von Tieren untersucht, wobei mindestens sechs Tiere eine Gruppe bildeten. Die Gruppen wurden nach folgenden Kriterien gebildet:

- | | |
|-------------|---|
| Gruppe I: | = (Nc0)
Normalkollektiv, ohne Scheinoperation |
| Gruppe II: | = (Ncl2)
Normalkollektiv, mit Scheinoperation |
| Gruppe III: | = (Sc0)
Streptozotocin-diabetische Tiere,
ohne Scheinoperation |
| Gruppe IV: | = (Sc12)
Streptozotocin-diabetische Tiere,
mit Scheinoperation |
| Gruppe V: | = (NScl2)
Streptozotocin-diabetische Tiere,
mit transplantiertem Normalpankreas |
| Gruppe VI: | = (NNcl2)
Normaltiere, mit zusätzlich trans-
plantiertem Normalpankreas |

Diese Arbeit ist eine weitgehend selbständige Untersuchung im Rahmen eines größeren experimentellen Komplexes, deren Ergebnisse in der Habilitationsarbeit von Dr. med. R. Meister ihren Niederschlag fanden. Dabei wurde das Glukoseregulationsverhalten pankreas-transplantielter, diabetischer Ratten mittels verschiedener, der Klinik entliehener Tests, untersucht.

Folgende klinische Tests kamen zur Anwendung:

- Programm "a" : Intravenöse Glukosebelastung
- "b" : Maximale Betazell-Stimulation unter gleichzeitiger Gabe von Tolbutamid und Glukagon
- "c" : Orale Glukosetoleranz (OGT), was inhaltlich dieser Arbeit entspricht

Jedes Programm wiederum bestand aus sechs eigenen Versuchsgruppen, deren Gliederung der vorhergehenden Seite zu entnehmen ist.

4. Zeitpunkt der durchgeführten Tests

Da hierbei nur die endokrine Funktion interessierte, wurden die entsprechenden Tests 14 Tage nach der Pankreastransplantation durchgeführt. Dies geschah in der Annahme, daß in diesem Zeitraum die Operationswunden weitgehend verheilt waren und der unmittelbare Operationsstreß weitgehend abgeklungen war.

B Prüfung der Organfunktion

Alle unter III A 3. beschriebenen Gruppen wurden einer oralen (= intragastralen) Glukosebelastung unterzogen. Dabei wurden wie in der Klinik die tägliche orale Nahrungsaufnahme simuliert. Hierbei kommen sowohl nervale Reize als auch aus der Darmwand freigesetzte Hormone zur Wirkung. Außerdem wird die Betazelle direkt durch den Blutzuckerspiegel stimuliert.

Zeitlicher Ablauf der oralen Glukosetoleranztestung (OGT):

1. Vorbereiten der Tiere:

- 16 h nüchtern, Wasser ad libidum
- intraperitoneale Nembutalnarkose
- mediane Laparotomie
- Exposition der Vena cava
- Testdurchführung in Rückenlage des Tieres

2. Durchführung:

Zum Zeitpunkt 0 wurde dem Tier 0,35g Glukose/250g KG. auf 5ml physiologischer Kochsalzlösung aufgezo- gen und intragastral durch Punktion des Magens appliziert.



Zu jedem aufgeführten Zeitpunkt wurden aus der Vena cava 0,63ml Blut mit einer Insulinspritze entnommen, in die vorher 0,07ml Proteinaseinhibitorengemisch (1,2mq ET-

DA und 500 U Trasylol (Bayer)) aufgezozen wurden.

Danach wurden diese Spritzen mit dem Konus nach oben bei 4° Celsius und 3000 Upm zentrifugiert und über eine gekrümmte Injektionsnadel das Plasma in vorgekühlte "Eppendorf" Probenbehälter entleert. Bis zur endgültigen Bestimmung erfolgte die Lagerung bei -30° Celsius.

C Analysen

Aufgrund der geringen gewinnbaren Volumina an Plasma mußten Glukose und Hormone in Plasmaverdünnungen bestimmt werden.

Im Falle von Glukagon und Somatostatin, die das Mitführen einer Kontrolle (sogenannte unspezifische Bindung) erforderlich machten, wurden diese aus je 0,2 ml Poolplasma eines Versuchsablaufes angesetzt.

Die Untersuchungen aller drei Hormone (Insulin, Glukagon und Somatostatin) zeigten, daß derartige Verdünnungen akzeptiert werden können, weil Verdünnungsverhältnisse der angegebenen Größenordnung parallel der jeweiligen Standardkurve verliefen, die Nachweisgrenzen jedoch nicht unterschritten wurden.

Im nicht extrahierten, verdünnten Plasma wurden folgende Ansätze praktiziert:

1. Glukose - enzymatisch (Oxidase Methode) mit dem Glukoanalyser, Beckman, PALO ALTO.
2. Insulin - mittels Testpackung Insik 3, Isotopendienst West, Dreieich, statt des gelieferten

statt des gelieferten Humaninsulins wurde als Standard Ratteninsulin (N ova, Kopenhagen) eingesetzt.

3. Glukagon - in einem Dysäquilibriumassay (modifiziert nach AQUILAR & PARADA et al., 1969) (1) unter Verwendung des C-terminalen (N - terminale Kreuzreaktivität = 10 %) Kaninchen Antiserums 30 K der Dallas Diabetes Foundation (Endverdünnung 1 : 40000) und porcinem Glukagon (Nova, Kopenhagen) als Standard und Tracer (Chloramin - I Methode, modifiziert nach SHIMA et al., 1975, Chromatographie nach JØRGENSEN und LARSEN (18), 1972). Die Nachweisgrenze ist 15 pg/ml, der Intra-inter-assay-variationskoeffizient 10/17 %.
4. Somatostatin - unter Verwendung des Kaninchen - Antiserums K 17 (Ferring, Kiel, Endverdünnung 1 : 500000), synthetischem, zyklischem Somatostatins (Bachmann, Bubendorf, Schweiz) als Standard, Tyr¹- Somatostatin (Bachem) als Tracer (Chloramin - T Methode, spezifische Aktivität 315 uCi/ug), wie beschrieben (Engelhardt und Schwille, 1981) (10). Die Nachweisgrenze ist 6 pg/ml, der Intra-interassay-Variationskoeffizient 8/14 %.

Normalwerte (Ratte) :

Glukagon : 25 - 150 pg/ml

Somatostatin : 30 - 450 pg/ml

Insulin : 5 - 30 uU/ml

D Berechnungen

Die Versuchsanordnung und die Anzahl der Tiere machte einen varianzanalytischen Ansatz für den Vergleich der Laborparameter notwendig. Aufgrund der Variabilität der Laborparameter wurden einheitlich nichtparametrische Prüfverfahren angewandt.

Es wurde der zeitliche Verlauf der Laborparameter jedes einzelnen Tieres als Flächenintegral dargestellt. Die Verteilung dieser Integrale zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem Rangtest von KRUSKAL-WALLIS auf Homogenität geprüft. Waren deutliche Unterschiede in der Verteilung erkennbar (= 5%), so wurden Einzelvergleiche zwischen jeweils zwei Versuchsgruppen mit dem U-Test von WILCOXON durchgeführt.

Die statistische Berechnung der Testgrößen erfolgte mit dem SPSS 8 (28) Programm des Rechenzentrums Erlangen.

IV Ergebnisse

A Streptozotocininduzierter Diabetes bei der Ratte

Analog zu den meisten Laboratorien wurde der Diabetes mit Streptozotocin (65 mg/kg Körpergewicht i.v.) induziert. Dabei konnte man folgende Beobachtungen machen:

1. Abhängigkeit der Letalität vom Körpergewicht der Tiere

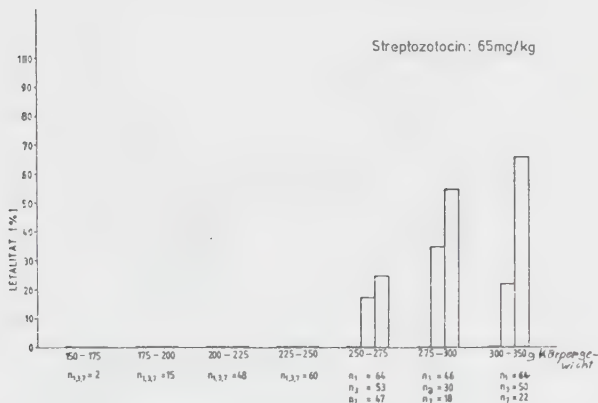


Abb. 9 : Letalität der Tiere bei Gabe von 65 mg/kg in Abhängigkeit vom Körpergewicht im Zeitraum vom 1.- 7. Tag nach Applikation

Es bestand eine eindeutige Beziehung zwischen der streptozotocin-induzierten Sterblichkeit und dem Körpergewicht. Überlebten bei einem Körpergewicht bis 250 g nahezu alle Tiere, so nahm die Letalität mit steigendem Gewicht abrupt zu. Ratten mit mehr als 350 g KG hatten eine Mortalität von 65 % im Beobachtungszeitraum.

2. Gewichtsverlust

Die folgende Abbildung zeigt, daß die Tiere mit hohem Gewicht innerhalb der ersten Woche einen relativ und absolut höheren Gewichtsverlust vorweisen konnten.

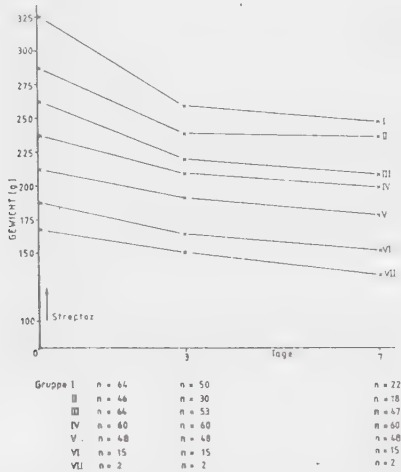


Abb. 10: Gewichtsverluste diabetischer Tiere mit verschiedenem Körpergewicht

3. Reversibilität des Streptozotocin-Diabetes

Ein großes Problem des experimentellen Diabetes ist die Erzielung eines anhaltend hohen Nüchternblutzuckerspiegels.

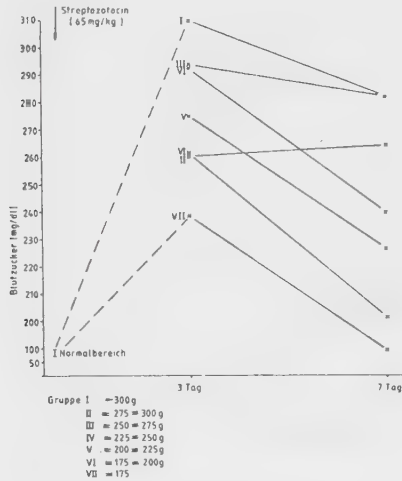


Abb. 11: Nüchternblutzuckerwerte in Abhängigkeit vom Körpergewicht am 3. und 7. Tag

Wie das Diagramm zeigt, stellten sich nach Diabetesinduktion sehr hohe Blutzuckerspiegel ein, die jedoch zum 7. Tag hin abfielen. Zur Klärung der Frage, in wie weit die postprandialen Blutzuckerspiegel diese scheinbare Erholung reflektieren, wurde eine Gruppe (n = 18) von diabetischen Tieren zum Zeitpunkt der üblichen Tests, dem 19. Tag, gefüttert und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Dabei zeigte sich, daß die diabetische Gruppe, die im Mittel Nüchternwerte von 134 mg% Glukose hatte, nach Fütterung deutliche Hyperglykämien vorwies ($\bar{x} = 458 \text{ mg\%}$). Die gesunde Vergleichsgruppe hatte einen Blutzuckeranstieg von 76 auf 117 mg%.

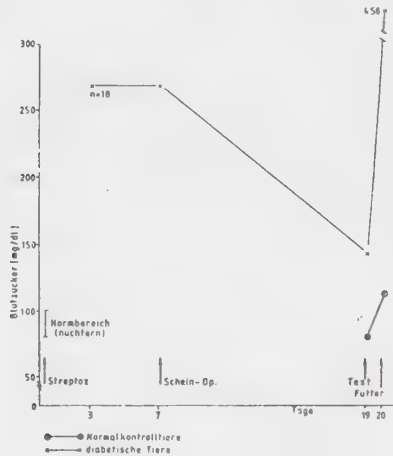


Abb. 12 : Nüchternblutzuckerwerte nach Diabetes-induktion, Scheinoperation und Fütterung (jeweils $\bar{x}$). Zum Vergleich Verläufe der gesunden Ratten

4. Auswirkungen der Transplantation auf den diabetesbedingten Gewichtsverlust

Die Gruppe der diabetischen Tiere, die als Vergleich (S 12) und als Transplantatempfänger (NS 12) dienten, (n=36), zeigten einen mittleren Gewichtsverlust von 266 auf 216 g, also 18,8 % des durchschnittlichen Körpergewichtes. Nach der Scheinoperation zeigten die scheinooperierten Tiere einen fortschreitenden Gewichtsverlust, die transplantierten Tiere erreichten innerhalb von 12 Tagen das Gewicht der Normalgruppe (N 12) wieder. Mitunter wurde es sogar gering übertroffen. Die Normalgruppe (N 12) und die Gruppe, die zu ihrem gesunden Pankreas noch ein zweites erhalten hatte (NN 12), wiesen nur einen geringfügigen Zuwachs auf.

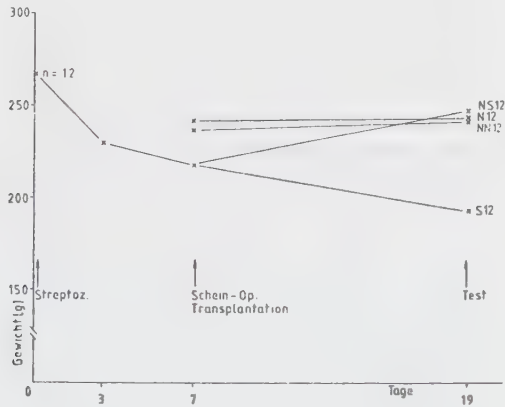


Abb. 13 : Gewichtsverhalten der verschiedenen Gruppen

(N = normal; S = diabetisch;
NS = transplantiert, diabetisch;
NN = transplantiert, normal)

IV B Orale Glukosetoleranz - Betrachtung der vier Parameter (Blutzucker - Insulin - Glukagon - Somatostatin)

Vorausschickend ist zu sagen, daß in der folgenden Besprechung auf die quantitative Aufschlüsselung des äußerst umfangreichen Zahlenmaterials verzichtet wurde, es wird im Tabellenanhang demonstriert. Im Vordergrund der Betrachtungen soll das formale Regulationsverhalten der einzelnen Gruppen liegen.

1. Blutzucker

- a. Nüchternwerte: Die diabetischen Gruppen Sc 0 und Sc 12 haben mit 315 bzw. 210 mg% einen deutlich höheren Blutzuckerspiegel als die Gruppen Nc 0, Nc 12, NSc 12 und NNc 12 mit ca. 90 bis 110 mg%.
- b. Verläufe: Nach oraler (intragastraler) Glukosegabe erfolgte bei der Normalgruppe Nc 0 bei einem durchschnittlichen Nüchternblutzuckerspiegel von 89 mg% ein kontinuierlicher Anstieg bis zur 60sten Minute, der sich dann verlangsamte und ab der 90sten Minute bei einigen Tieren wieder abfiel. Die diabetischen Tiere Sc 0 hatten einen durchschnittlichen Ausgangswert von 315 mg% mit ebenfalls kontinuierlichem Anstieg. Hier trat die Abflachung der Blutzuckerkurve bereits nach 30 Minuten ein. Insgesamt erreichten die diabetischen Tiere höhere Absolutwerte als die Normaltiere. Die organtransplantierten Tiere, NSc 12 und NNc 12 zeigten einen Blutzuckerspiegelverlauf, der den Normaltieren nahezu identisch ist.

Beim Vergleich der nichtvöroperierten Normalgruppe mit der scheinoperierten Normalgruppe ließ sich kein statistisch erfaßbarer Einfluß des Operationsstresses erkennen ($Nc\ 0$ vs $Nc\ 12 \leq 0,05$). Die diabetische, scheinoperierte Gruppe $Sc\ 12$ zeigte im Vergleich zur diabetischen Gruppe $Sc\ 0$ ein ähnliches Bild. Für die geringere Homogenität der Kurvenschar bei der Gruppe $Sc\ 12$ gilt das unter IV A Gesagte.

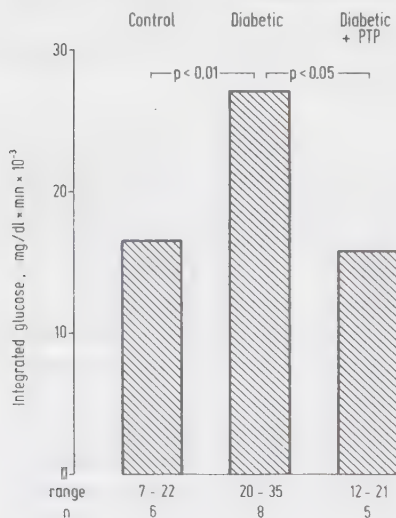
c. Integrierter Kurvenverlauf während verschiedener Zeitintervalle

Im Zeitintervall von 0 - 30 min beträgt das Summenintegral über dem Basalwert bei der Gruppe $Nc\ 12$ 1505 mg/mlxmin, der Gruppe $Sc\ 12$ 3918 mg/mlxmin, der Gruppe $NSc\ 12$ 1914 mg/mlxmin und der Gruppe $NNc\ 12$ 2019 mg/mlxmin.

Im Zeitraum 30 - 120 min verschiebt sich das Bild. $Nc\ 12$, $NSc\ 12$ und $NNc\ 12$ erreichen Werte um 14000 mg/mlxmin, $Sc\ 12$ hingegen 24454 mg/mlxmin.

Im Zeitraum 0 - 120 min weisen die Gruppen $Nc\ 12$, $NSc\ 12$ und $NNc\ 12$ Werte um 16000 mg/mlxmin auf, die Gruppe $Sc\ 12$ Werte um 30000 mg/mlxmin.

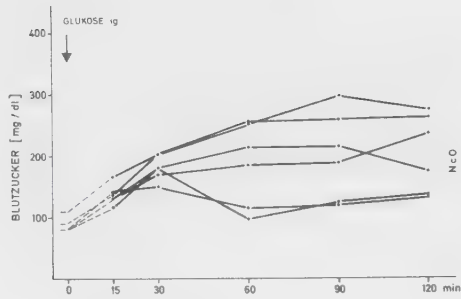
Auswirkung der Pankreastransplantation (PTP) auf die integrierte Glukose bei OGTT bei strepto.-diab. Ratten.



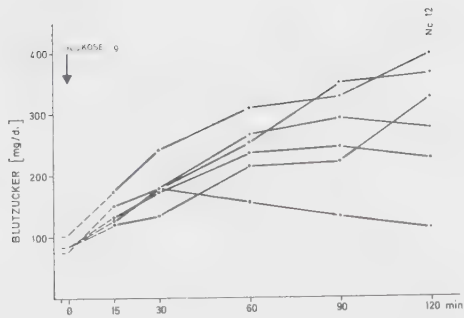
Auswirkungen der Pankreastransplantation auf die integrierten Kurvenverläufe der Glukose beim oralen Glukosetoleranztest der diabetischen Ratten.

(Erläuterung: Control = Ncl2; Diabetic = Sc12;
Diabetic + PTP = NScl2)

OGT : Blutzucker - Einzelverläufe bei

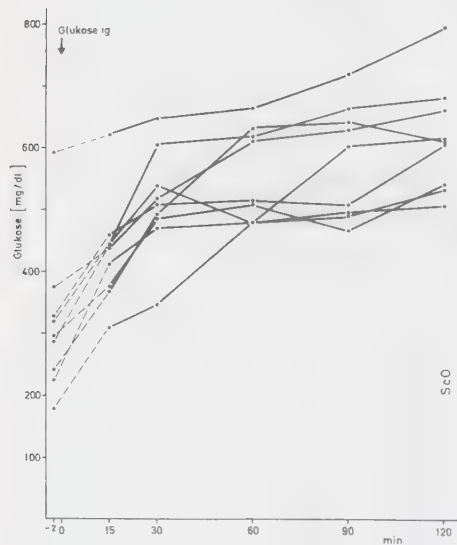


a : Normaltiere

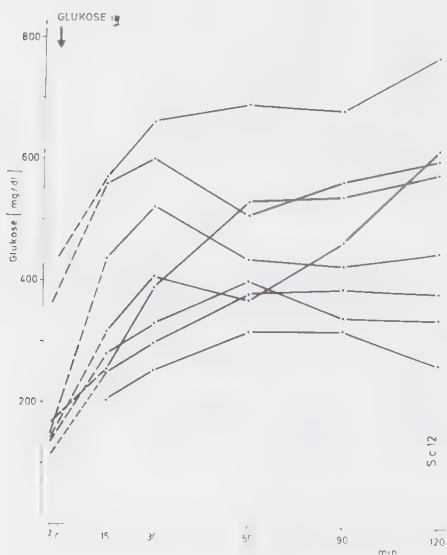


b : scheinoperierte Normaltiere

OGT: Blutzucker - Einzelverläufe bei

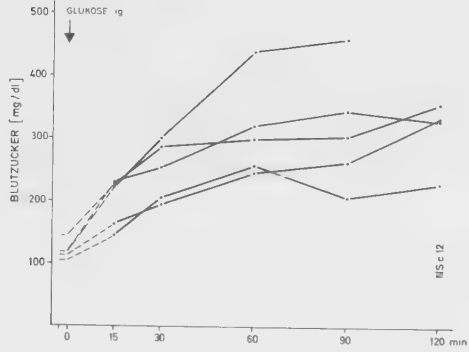


c: diabetische
Tiere

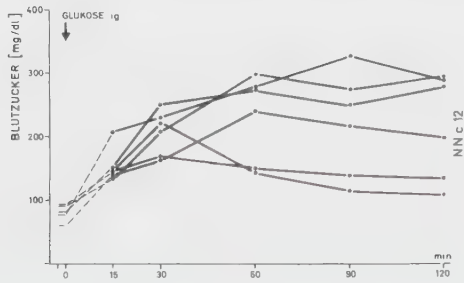


d: scheinoperierte
diabetische Tiere

OCT : Blutzucker - Einzelverläufe bei



e : diabetische, transplantierte Tiere



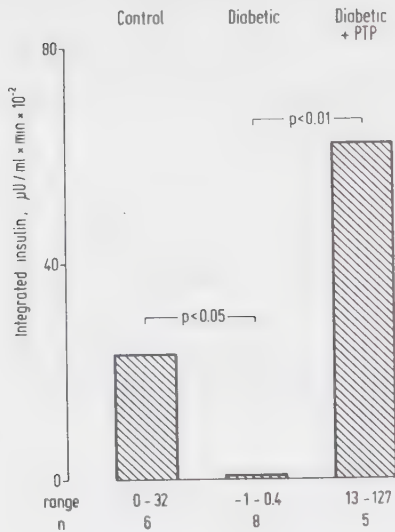
f : normale, transplantierte Tiere

2. Insulin

- a. Nüchternwerte: Nüchtern hatten die Gruppen Nc 0, Nc 12 und NSc 12 nahezu identische mittlere Insulinspiegel von ca. 20 uU/ml. Der hohe Mittelwert der Gruppe NNc 12 von 30 uU/ml ist durch zwei "Ausreißer" bedingt. Bereinigt ergäbe sich ein Mittelwert von 14 uU/ml. Die diabetischen Gruppen Sc 0 und Sc 12 hatten einen mittleren Insulinspiegel von 10 uU/ml.
- b. Verläufe: Bei den Normaltieren Nc0 und Nc 12 zeigten die Konzentrationen von Insulin und Glukose im Blut eine direkte Proportionalität. Dabei fiel auf, daß es Tiere gibt, die schon nach 30 min ihren Ausschüttungsgipfel erreicht haben, andere erst nach 60 min. Allen gemeinsam war ein Abfall bei 90 min mit nachfolgendem Wiederanstieg. Nach der Stimulation stiegen die Insulinspiegel der diabetischen Ratten der Gruppen Sc 0 und Sc 12 nicht nennenswert an.
- Die normalen und die diabetischen Gruppen mit Pankreastransplantation, NSc 12 und NNc 12, zeigten sehr heterogene Verläufe. Der Durchschnittswert der Gruppe NSc 12 zum Zeitpunkt 60 min lag mit 106 uU/ml doppelt so hoch wie bei der Gruppe NNc 12 (52,6 uU/ml). Diese Gruppe zeigt im formalen Kurvenverlauf das Bild der Normaltiere, d.h. konstanter Anstieg bis zur 60. Minute mit anschließendem Abfall nahe den Ausgangswerten.
- c. Integrierter Kurvenverlauf während verschiedener Zeitintervalle: Im ersten Zeitintervall von 0 - 30 min beträgt die Insulinmenge im Blut bei der

Nc 12 Gruppe 276, der Sc 12 Gruppe 16,3, der NSc 12 Gruppe 738,9 und der NNc 12 Gruppe 194 mg/mlxmin. Im zweiten Zeitintervall von 30 - 120 min belaufen sich die Werte bei der Nc 12 Gruppe auf 1666, der Sc 12 Gruppe auf -12,9, der NSc 12 Gruppe auf 5505 und der NNc 12 Gruppe auf 1502 mg/mlxmin. Im dritten Zeitintervall von 0 - 120 min hat die Nc 12 Gruppe 1942, die Sc 12 Gruppe 3,4, die NSc 12 Gruppe 6240 und die NNc 12 Gruppe 1696 mg/mlxmin aufzuweisen.

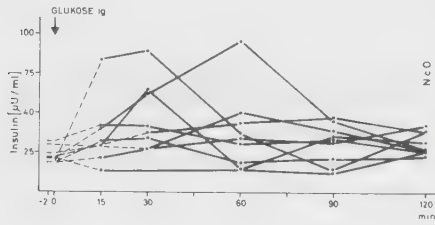
Auswirkung der Pankreastransplantation auf das integrierte Insulin.



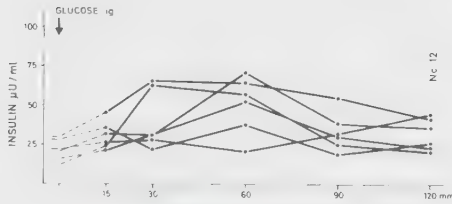
Auswirkungen der Pankreastransplantation auf die integrierten Kurvenverläufe des Insulins während des oralen Glukosetoleranztests der diabetischen Ratten.

(Erläuterung: Control = Ncl2; Diabetic = Sc12;
Diabetic + PTP = NScl2)

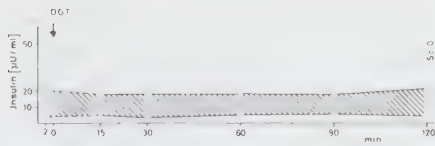
OGT : Insulin - Einzelverläufe bei



a : Normaltiere

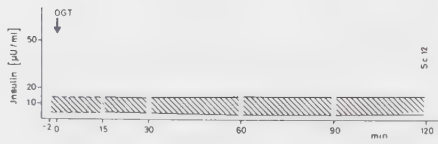


b : scheinoperierte Normaltiere

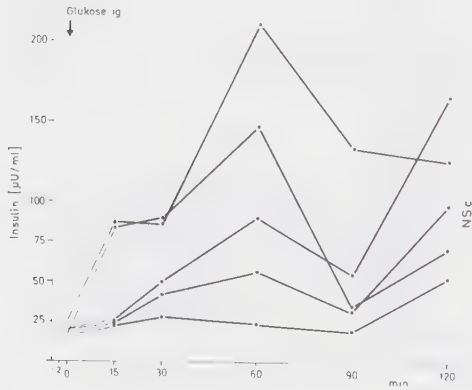


c : diabetische Tiere

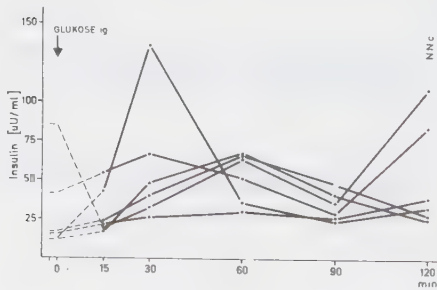
OGT : Insulin - Einzelverläufe bei



d : scheinoperierte, diabetische Tiere



e : transplantierte, diabetische Tiere



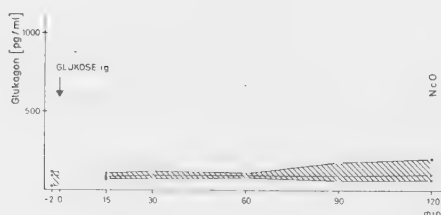
f : transplantierte, normale Tiere

3. Glukagonspiegel

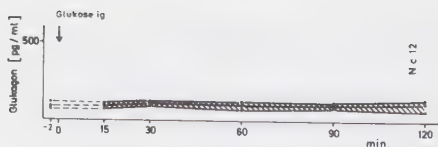
- a. Nüchternwerte: Bei Betrachtung der Mittelwerte der Glukagonspiegel der Gruppen fällt auf, daß die Gruppen Nc 0, Nc 12 und Sc 12 mit ungefähr 80 pg/ml auf praktisch gleichem Niveau lagen, wohingegen die Gruppe NNc 12 einen Spiegel von 120 pg/ml aufwies. Die Gruppen Sc 0 und NSc 12 lagen mit 360 bzw. 190 pg/ml auf einem deutlich höheren Niveau.
- b. Verläufe: Im Verlauf der OGT zeigten die Gruppen Nc 0 und Nc 12 einen kontinuierlichen Anstieg der Blutkonzentration bezüglich des Nüchternwertes um ca. 25 % während des Beobachtungsintervalles. Die Gruppe NSc 12 stieg konstant von 76 auf 407 pg/ml an, die Gruppe NNc 12 fiel bei einem Nüchternwert von 121 pg/ml nach 15 Minuten bereits auf 75 pg/ml ab, erreichte zum Testende hin wieder einen Spiegel von 101 pg/ml.
Die diabetischen Gruppen Sc 0 und Sc 12 boten ein konträres Bild. So konnte man bei der Gruppe Sc 0 einen Abfall des Nüchternwertes von 361 auf 122 pg/ml innerhalb von 30 min, bei der Gruppe Sc 12 einen Anstieg von 193 auf 391 pg/ml beobachten.
- c. Integrierter Kurvenverlauf über verschiedene Zeitintervalle: Im ersten Zeitintervall von 0 - 30 min lagen die Mittelwerte für Glukagon der Gruppe Nc 12 bei 248, der Gruppe Sc 12 bei 4301, der Gruppe NSc 12 bei 450 und der Gruppe NNc 12 bei -1103 pg/mlxmin. Im zweiten Zeitintervall von 30 - 120 min beliefen sich die Werte der Gruppe Nc 12 auf 1365, der Gruppe Sc 12 auf 4644, der Gruppe NSc 12 auf 22785 und der Gruppe NNc 12 auf -2837 pg/mlxmin.

Im dritten Zeitintervall von 0 - 120 min hatte die Gruppe Nc 12 1613, die Gruppe Sc 12 8372, die Gruppe NSc 12 23145 und die Gruppe NNe 12 -3756 pg/ml sezerniert.

OGT: Glukagon (Median/Bereich)

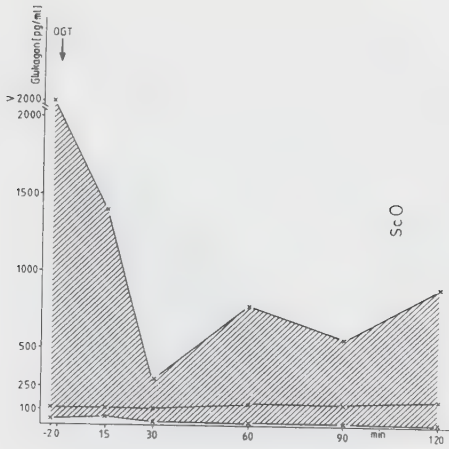


a : Normaltiere

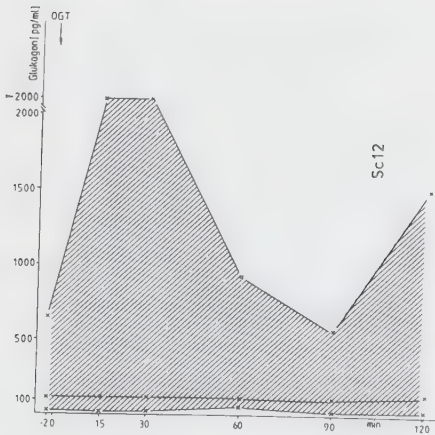


b : scheinoperierte Normaltiere

OGT : Glukagon (Median/Bereich)

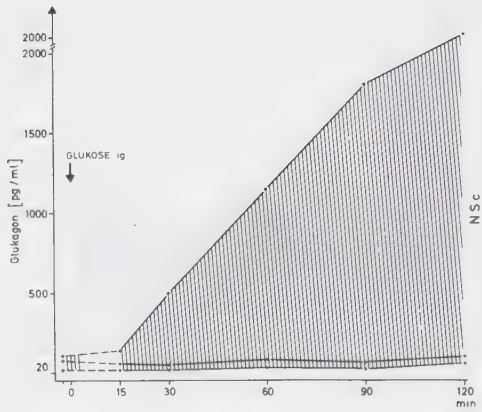


c : diabetische Tiere

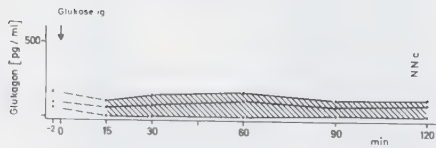


d : scheinoperierte, diabetische Tiere

OGT : Glukagon (Median/Bereich)



e : transplantierte, diabetische Tiere

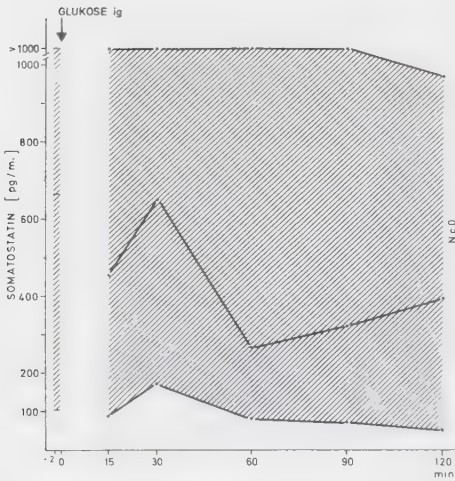


f : transplantierte, normale Tiere

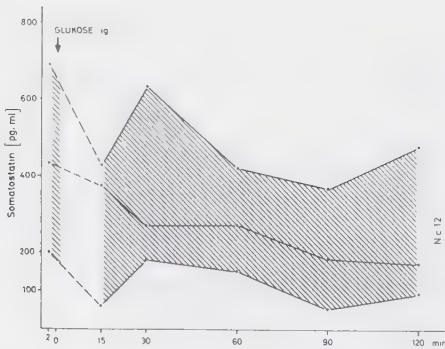
4. Somatostatin

- a. Nuchternwerte: Die Nuchternwerte aller Gruppen schwanken zwischen 340 und 617 pg/ml, was bei unserem jetzigen Wissensstand bezüglich Somatostatin nicht zu erklären ist und weiteren Untersuchungen vorbehalten sein wird. Die große Streubreite der Meßwerte läßt eine Interpretation nicht sinnvoll erscheinen.
- b. Verläufe: Prinzipiell gilt auch hier das unter a. Gesagte. Formal gesehen reagieren NNc 12 und Sc 12, bzw. NSc 12 und Nc 12 gleichartig. So ist bei NNc 12 und Sc 12 ein kontinuierlicher Abfall der Blutkonzentrationen zu beobachten, bei NSc 12 und Nc 12 dagegen ein Anstieg.
- c. Integrierte Kurven über verschiedene Zeitintervalle:
Im ersten Zeitintervall von 0 - 30 min fallen die Mittelwerte der Ausschüttungsmengen der Gruppen Nc 12, NNc 12 und NSc 12 in den negativen Bereich, d.h. keine Ausschüttung. Lediglich die diabetischen Tiere der Gruppe Sc 12 sezernieren eine geringe Menge.
Im zweiten Zeitintervall von 30 - 120 min verändert sich das formale Bild nicht.
Im dritten Zeitintervall von 0 - 120 min verändert sich das formale Bild nicht.

OGT : Zeitlicher Verlauf der Somatostatinspiegel
(Median/Bereich)

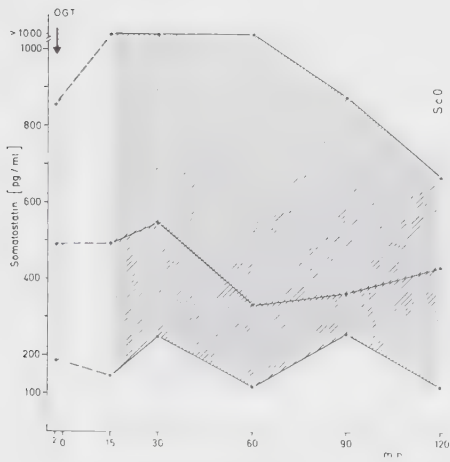


a : normale Tiere

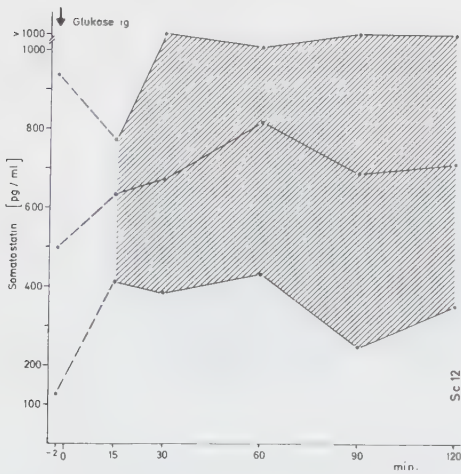


b : scheinooperierte, normale Tiere

OGT : Zeitlicher Verlauf der Somatostatinspiegel
(Median/Bereich)

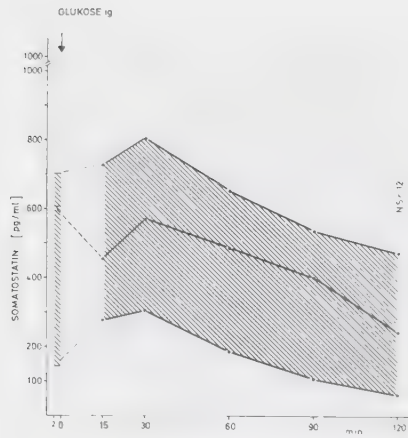


c : diabetische Tiere

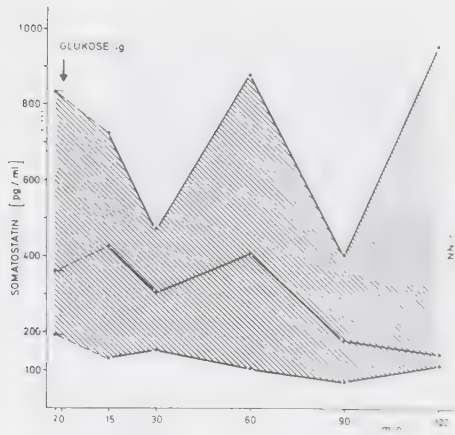


d : scheinoperierte, diabetische Tiere

OGT : Zeitlicher Verlauf der Somatostatinspiegel
(Median/Bereich)



e : transplantierte, diabetische Tiere



f : transplantierte, normale Tiere

Statistischer Vergleich der integrierten Kurvenverläufe bei der OGT

Im Vergleich der Integralwerte der verschiedenen Gruppen werden nur die Paarungen angeführt, bei denen ein signifikanter Unterschied bestand.

Dabei gibt (p) die Signifikanzschranke an.

A umfaßt den Zeitabschnitt zwischen 0 und 30 Minuten,

B " " " " 30 " 120 " ,

C " " " " 0 " 120 " .

Glukose A: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,01$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,05$

B: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,01$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,05$

C: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,01$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,05$

Insulin A: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,001$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,001$

B: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,05$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,001$

C: Nc 12 vs Sc 12 $p \leq 0,05$

Sc 12 vs NSc 12 $p \leq 0,001$

Glukagon A: Nc 12 vs NNc 12 $p \leq 0,05$

V DISKUSSION

A Bewertung der angewendeten Verfahren

1. Besonderheiten des Streptozotocin-Diabetes:

In Veröffentlichungen über den Streptozotocin-Diabetes kommen die Autoren zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Dabei spielen die Dosierung je nach Stamm und Spezies, als auch Alter und Gewicht eine Rolle (siehe auch Kap. IV A) (3, 14, 19, 20, 32, 34, 41).

Die therapeutische Breite von Streptozotocin ist sehr gering, d.h. schon geringfügige Dosierungsverschiebungen bedingen hohe Ausfallsraten oder nicht sicher diabetische Tiere. Die Substanz scheint neben dem Beta- auch einen D-Zell-toxischen Effekt zu haben, der jedoch teilweise reversibel ist. Daraus resultiert eine gewisse Instabilität des experimentellen Diabetes (20, 31, 32).

2. Einfluß der Narkose auf die Versuchsergebnisse:

Beim Menschen ist der Einfluß verschiedener Narkotika auf den Glukosestoffwechsel bekannt, so daß man auch beim Tier von einer Beeinflussung ausgehen kann. Bei der Ratte scheint die Äthernarkose besonders schonnend zu sein. Außerdem ist sie einfach durchzuführen. Aus diesem Grunde wurde die Transplantation

im Ätherrausch durchgeführt. Aus den Vorversuchen ergab sich jedoch, daß der Glukosetoleranztest (OGT) durch Äther verfälscht wird. Deshalb erschien ein Wechsel zu Barbituraten notwendig. Im direkten Vergleich zwischen der Äthernarkose und der Nembutalnarkose ergab sich bei der i.v. Glukosebelastung ein um ca. 30% höherer Blutzuckerspiegel. Bei nahezu gleichen Insulinspiegeln stieg das Glukagon stark an, das Somatostatin fiel leicht ab (Siehe Tabelle S. 10).

Unter Nembutalnarkose konnten wir diesen Effekt nicht beobachten. Dies steht in Einklang mit der Arbeit von ANSLEY-GREEN (3).

B Bewertung der Tierversuche

Die Ratte ist neben anderen kleinen Nagern das einzige Tier, das in größerem Umfang im syngenesischen System zur Verfügung steht. Wegen der Größe des Tieres sind für systematische Untersuchungen eine Reihe von Einschränkungen zu machen. Die Transplantation selbst ist technisch sehr anspruchsvoll und bedingt deshalb bereits transplantationsbedingt eine hohe Ausfallrate. Das für Analysen zur Verfügung stehende Blutvolumen ist begrenzt. Daraus ergibt sich, daß zum Ende eines Belastungstests mit wiederholten Blutentnahmen wegen des fortschreitenden Volumenmangels mit systemischen Gegenregulationen des hypophysären Regelkreises und der Nebennieren als unbekannte Störgröße des Glukoseregulierungskreises gerechnet werden muß. Ebenso ist daran zu denken, daß die Laborparameter aus Verdünnungsreihen stammen und somit trotz exakter Arbeitsweise in ihrer Aussagekraft begrenzt bleiben. Auch stellt der experimentelle Diabetes eine Anzahl von Besonderheiten dar, die die direkte Übertragung auf den humanen Diabetes nicht erlauben. Ein Grund ist, daß die bis heute bekannten diabetogenen Substanzen wie Alloxan und das modernere Streptozotocin nicht selektiv toxisch für die β -Zellen sind. Aus diesem Grunde sind bei der Inter-

pretation gewisse Einschränkungen zu machen. Trotzdem hat man hier im Tierversuch ein Modell zur Hand, um die Blutzuckerregulation und die daran beteiligten Hormone von diabetischen und von diabetischen, organtransplantierten Ratten zu studieren. Wenn auch die Übertragung auf den Menschen direkt nicht möglich ist, so sind doch die einzelnen Versuchsgruppen untereinander vergleichbar, da für alle gleiche Bedingungen herrschten und die systematischen Fehler auf alle teilnehmenden Tiere übertragen wurden.

Interpretation der Ergebnisse

Der orale Glukosetoleranztest (OGT) versucht die alltägliche Ernährungssituation unter standardisierten Bedingungen nachzuvollziehen. Das Inselorgan wird hierbei einerseits direkt über den Blutzuckerspiegel stimuliert, andererseits auch über ein komplexes Zusammenspiel nervaler und humoraler Faktoren beeinflußt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der OGT wird von den Mittelwerten der Laborparameter der einzelnen Versuchsgruppen ausgegangen. Von Interesse ist für uns die Darstellung der Sekretionskinetik der Hormone und der jeweilige Glukoseverlauf.

a: Normaltiere

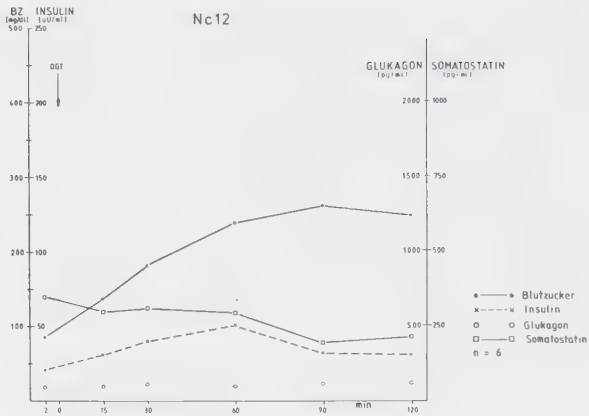


Abb. 15: Normaltiere: Verhalten von Blutzucker,
Insulin, Glukagon und Somatostatin
bei der OGT

Die Sekretionskinetik der Hormone und der Verlauf des Blutzuckerspiegels während des Beobachtungsintervalles dürfen als typisch für ein gesundes Individuum angesehen werden.

b: Diabetische Tiere

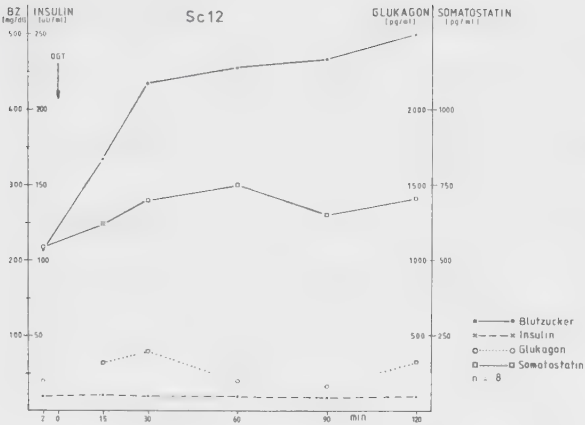


Abb. 16: Diabetische Tiere: Verhalten von Blutzucker, Insulin, Glukagon und Somatostatin während der OGTT

Die diabetischen Tiere haben im Gegensatz zu den Normaltieren einen deutlich steileren Anstieg des Blutglukosespiegels während der ersten 30 Minuten. Dies läßt darauf schließen, daß bei diabetischen Tieren die Glukoseresorption aus dem Darm ungestört erfolgt, die Elimination aus dem Blut jedoch verzögert ist. Es erfolgt keine Insulinausschüttung, was beweist, daß die Beta-Zellen soweit gestört

bzw. geschädigt sind, daß sie zu einer meßbaren Sekretion nicht mehr in der Lage sind.

Von Seiten der A-Zellen erfolgt sogar eine paradoxe Reaktion: der Glukagonspiegel steigt trotz erhöhtem Blutzucker an und bewirkt somit über seine glykolytische Wirkung eine weitere Steigerung des Blutzuckerspiegels.

Der sehr steile Anstieg bis zur dreißigsten Minute zeigt, daß hier eine besonders schnelle Resorption erfolgt, das Tier sich im Hungerzustand befindet. Das Verhalten von Somatostatin ist schwer zu interpretieren. Erwähnt sei nur, daß im Gegensatz zu den Normaltieren ein Anstieg des Blutspiegels erfolgt.

c: Diabetische Tiere mit Pankreastransplantation

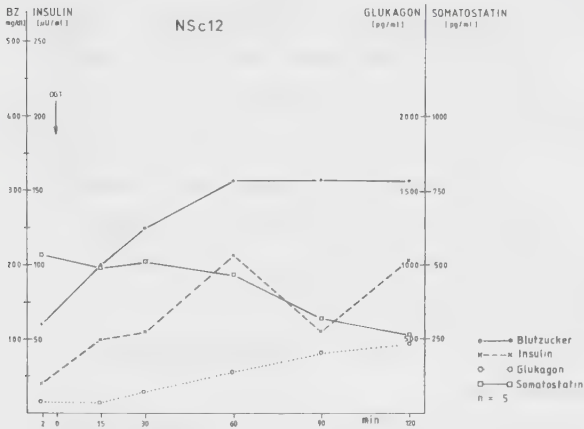


Abb. 17: Diabetische Tiere mit Pankreastransplantation: Verhalten von Blutzucker, Insulin, Glukagon und Somatostatin während der OGTT

Die diabetischen Tiere mit Pankreasorgantransplantation sind die eigentliche Zielgruppe dieser Arbeit. Es stellte sich die Frage, ob ein denerviertes Organ unter Alltagsbedingungen zufriedenstellend arbeiten kann. Ferner interessierte das Zusammenspiel der transplantierten Bauchspeicheldrüse mit dem noch vorhandenen diabetischen Organ.

Wie bei der Normalgruppe steigt das Insulin zeit-

gleich und parallel zur Blutzuckerkurve an. Es werden etwas höhere, absolute Blutspiegel erreicht. Die Hyperinsulinämie der pankreasorgantransplantierten Tiere ist bis heute noch nicht ausreichend erklärt. Die alleinige systemische Drainage des Transplantatblutes scheint keine ausreichende Erklärung zu sein. Trotzdem wird mit dieser Hyperinsulinämie ein normales Blutzuckerregulationsverhalten erzeugt. Ein Vergleich der integrierten Insulinverläufe der Normaltiere mit den organtransplantierten diabetischen Tieren zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Formal verhält sich auch hier das Somatostatin ähnlich wie bei den Normaltieren, d.h. es fällt von einem anfänglich leicht erhöhten Niveau konstant während des gesamten OGTs ab. Bei den transplantierten Tieren geht allerdings das Somatostatin von einem deutlich höheren Niveau aus.

Das Glukagon steigt hier im Vergleich zu den Normaltieren im Laufe des OGTs deutlich an. Dies ist ein Phänomen, das in Andeutung auch bei den diabetischen Tieren zu beobachten ist. Die Frage, ob das diabetische autologe Organ diesen Einfluß ausübt, ist mit unserer Versuchsanordnung nicht zu erklären.

d: Normaltiere mit einem zusätzlichen Pankreasorgan

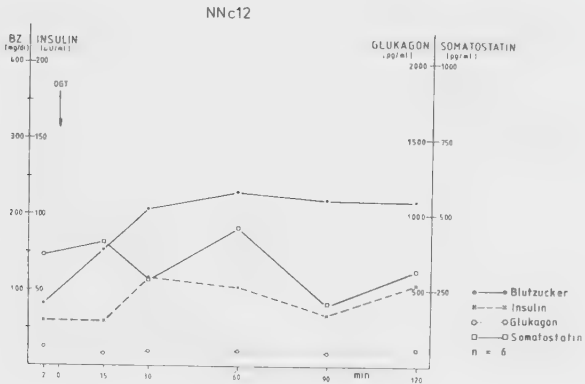


Abb. 18: Normaltiere mit einem zusätzlich transplan-
tierten Pankreasorgan: Verhalten von Blut-
zucker, Insulin, Glukagon und Somatostatin
während des OGTTs.

Die Gruppe der Normaltiere mit einem zusätzlichen Pankreasorgan, NNc 12, zeigt bezüglich der Verläufe von Blutzucker und Insulin ein ähnliches Verhalten wie die Normaltiere. Dem steileren Anstieg in der Phase bis 30 Minuten entspricht ein nahezu paralleler Insulinanstieg mit einem Gipfel bei 30 Minuten. Dies beweist, daß ein enteroinsuläres Zusammenspiel vorliegt.

Andererseits besteht eine Abstimmung beider Organe, erkenntlich an der Insulinsekretion, da beide Pankreata nicht entsprechend der doppelten Anzahl der

B-Zellen auch die doppelte Menge Insulin abgeben.

Verläufe von Insulin und Glukose der einzelnen Gruppen:

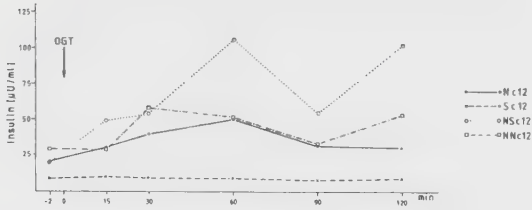


Abb. 19: Verlauf der Insulinspiegel der vier Vergleichsgruppen

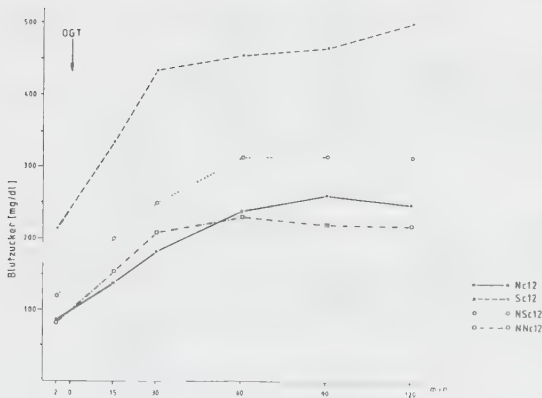


Abb. 20: Verlauf der Blutzuckerspiegel der vier Vergleichsgruppen

Nc 12 = normal; NNc 12 = normal, transplantiert;
Sc 12 = diabet.; NSc 12 = diabet., transplantiert.

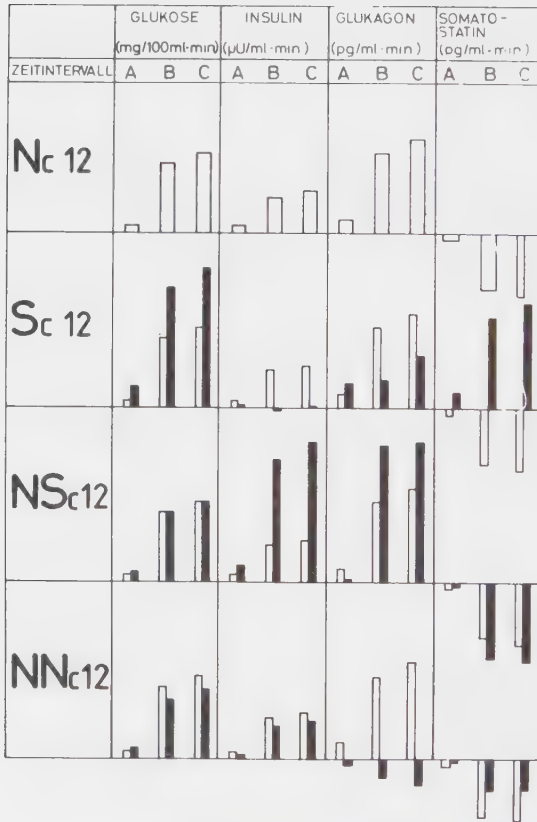


Abb. 20: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Ausschüttungsmenge innerhalb der Zeitintervalle A, B und C der jeweiligen Gruppen

A = 0 - 30 min
 B = 30 - 120 min
 C = 0 - 120 min

VI ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Untersuchung war das Studium der endokrinen Situation von pankreastransplantierten Tieren im Kurzzeitversuch. Die wichtigsten Punkte der Studie waren:

1. Zur Ausschaltung immunologischer Probleme wurde ein Ratteninzuchtstamm verwendet.

Durch Streptozotocin ließ sich ein dem juvenilen Insulinmangeldiabetes ähnliches Krankheitsbild schaffen.

Insgesamt wurden 48 Tiere getestet.

Es wurden folgende Gruppen gebildet: Normaltiere, diabetische Tiere, diabetische pankreastransplantierte Tiere und Normaltiere mit einem zusätzlichen Pankreasorgan.

Zur Verpflanzung kam ein Pankreas-Duodenum-Präparat, das mittels Gefäßanastomosen den diabetischen bzw. gesunden Empfängertieren implantiert wurde.

2. Fragestellung dieser Arbeit war, ob durch Transplantation einer Bauchspeicheldrüse mittels Gefäßanastomose bei diabetischen Ratten ein normales Blutzuckerregulationsverhalten zu erzielen ist.

Um definierte Belastungsbedingungen zu haben, wurde der in der Klinik etablierte orale Glukosetoleranztest (OGT) in einer etwas modifizierten Form angewandt.

3. Gemessen wurden die zeitlichen Verläufe von Glukose, Insulin, Glukagon und Somatostatin im Blut.

4. Ergebnisse: (siehe auch Tabellenteil)

- Normaltiere Nc 0 und Nc 12. Aus dem Vergleich beider Gruppen läßt sich schließen, daß die Scheinoperation keinen augenfälligen Einfluß auf das Blutzuckerregulationsverhalten und die Verläufe von Insulin, Glukagon und Somatostatin bewirkt.
- Die diabetischen Gruppen Sc 0 und Sc 12 unterscheiden sich weniger im Insulin-, jedoch im Glukagon- und Somatostatinspiegel, was sich in der Weise auswirkt, daß sich der Glukoseverlauf bei der Sc 12 Gruppe mehr den Normaltieren nähert. Der gleiche Effekt ist beim Glukagon zu beobachten: die initial sehr hohen Glukagonspiegel zeigen sich bei der Sc 12 Gruppe wiederum deutlich abfallend. Die basalen, als auch die stimulierten Blutzuckerspiegel sind bei

der Sc 12 Gruppe niedriger.

- Die diabetischen pankreastrans-
plantierten Tiere (NSc 12) zeigen
beinahe identische Blutzucker verläuf-
fe wie die Normaltiere. Dabei sind
jedoch die Insulinspiegel deutlich
erhöht, sie liegen das 2-3fache über
denen der Normaltiere. Die mittleren
Nüchternglukagonspiegel sind nahezu
gleich, erreichen jedoch im Verlauf
des OGT einen 4fach höheren Wert wie
die Normaltiere. Die Nüchternso-
matostatinspiegel sind in der NSc 12
Gruppe doppelt so hoch wie bei den
Normaltieren. Sie fallen im Verlauf
des OGT konstant ab.

Die wichtigste Schlußfolgerung dar-
aus ist, daß die Transplantation ei-
ner Bauchspeicheldrüse den chemisch
induzierten Diabetes bei Ratten nor-
malisieren kann, soweit es den Nüch-
ternblutzucker und den Glukosever-
lauf im Rahmen des OGT betrifft.

- Normaltiere mit einem zusätzlich
transplantierten Pankreas haben die
gleichen Blutzucker- und Insulinver-
läufe wie die Normaltiere. Das glei-

che Bild zeigen die Somatostatin- und Glukagonspiegel.

Zusammenfassend kann man sagen, daß durch diese Konstellation eines normalen Pankreas mit einem zusätzlich implantierten Organ im OGT ein regelrechtes Verhalten des Blutzuckers ermöglicht. Das bedeutet, daß die zusätzlich implantierte Drüse einer Steuerung unterliegt und nicht autonom sezerniert.

Der synchrone Verlauf der Insulin- und Blutzuckerspiegel beim pankreastransplantierten diabetischen Tier läßt den Schluß zu, daß auch bei ektopter Implantation eines denervierten normalen Transplantatpankreas sich ein enteroinsuläres Zusammenspiel ergibt.

Diabetische Tiere zeigen nach Organtransplantation ein normales Blutzuckerregulationsverhalten, erreichen dies aber mit einer vom Physiologischen abweichenden Relation von Insulin und Glukagon.

VII Tabellenteil

	Seite
1. Erläuterung	68
2. Normaltiere, Nc 0, OGT	70
3. Diabetische Tiere, Sc 0, OGT	72
4. Normaltiere mit Scheinoperation, Nc 12, OGT	75
5. Diabetische Tiere mit Scheinoperation, Sc 12, OGT	78
6. Diabetische Tiere mit PTP, NSc 12, OGT	81
7. Normaltiere mit PTP, NNc 12, OGT	84
8. Vergleich der Sekretionskinetik der Gruppen	87
9. Normaltiere in Äthernarkose, OGT	90
10. Diabetische Tiere in Äthernarkose, OGT	91
11. Normaltiere, Resorptionszeit 15 Min.	92
12. Statistischer Vergleich der Flächen- integrale	93

Erläuterungen zum Tabellenanhang

Die senkrechten, mit Nummern versehenen Spalten entsprechen den jeweiligen Einzeltieren. Die 4 waagrecht verlaufenden Zeilen entsprechen mit der weiteren zeitlichen Untergliederung den Verläufen von Insulin, Glukagon, Glukose und Somatostatin. Im Teil rechts des Doppelstriches findet sich die Statistik. Dabei bedeutet:

- n = Anzahl der untersuchten Proben
- $\bar{x}$ = Mittelwert
- s = Standardabweichung
- $x_{0,5}$ = Median der Meßwerte
- min = Minimalwert
- max = Maximalwert

Der tabellarischen Einzelwertdarstellung folgt die graphische Darstellung der Versuchsabläufe.

Für Insulin und Glukose wurden die Verläufe der einzelnen Tiere dargestellt; Glukagon und Somatostatin werden sowohl als Median als auch mit Minimal- und Maximalwerten gezeigt.

Die Tabellen 10 bis 14 enthalten die Signifikanzuntersuchungen.

Es wurden jeweils die Integrale der Einzelkurven der entsprechenden Intervalle eines Versuches verglichen.

Die Intervalle wurden wie folgt gewählt:

Intervall A: Flächenintegral von 0 - 30 Minuten

Intervall B: Flächenintegral von 30-120 Minuten

Intervall C: Flächenintegral von 0 -120 Minuten

Die Integrale aller Gruppen eines Versuchs wurden mit der Varianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS auf statistische Vergleichbarkeit untersucht.

Der direkte Vergleich zweier vergleichbarer Gruppen erfolgte dann mit dem Test nach WILCOXON.

Bestanden zwischen den Versuchsgruppen signifikante Unterschiede, so wurde die Signifikanzschranke (p) angegeben.

Nc 0

Nr. Zahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	s_{rel}	min	max
Insulin µU/ml	-2	18,4	21,4	21,4	18,4	31,6	19,4	24,4	18,4		9	21,1	5,1	21,4	1,9	1,9
	15	18,4	18,4	-	21,4	21,4	4,4	19,4	83,6		7	21,3	21,5	31,6	13,4	83,6
	30	31,6	-	38,4	27,4	41,4	11,4	62,4	59,4		3	43,2	21,9	34,9	27,4	59,4
	60	18,4	14,4	44,4	50,6	33,4	99,8	14,0	37,8		9	37,7	25,3	34,6	14,0	15,4
	90	20,6	12,2	47,6	31,6	33,0	46,4	35,0	14,4		9	31,2	18,0	13,0	12,2	47,6
	120	23,0	25,6	39,6	42,8	21,4	17,0	32,0	33,4		4	31,3	7,5	27,4	23,0	42,8
Glukagon pg/ml	-2	18,4	-	21,4	11,6	60	80	11,6	13,0		3	28,9	25,5	47,5	42,9	18,4
	15	90	-	-	80	100	70	-	80		5	84,0	11,4	82,5	70,0	18,4
	30	120	100	90	70	110	90	90	70		3	25,3	16,7	91,1	70,0	120
	60	100	-	100	90	110	90	90	80		8	92,5	7,1	92,5	80,0	100
	90	180	120	80	100	110	60	70	90		9	97,9	35,9	90,0	60,0	180
	120	150	200	80	100	80	100	70	80		9	106,7	42,1	96,7	70,0	200
Glukose mg/dl	-2	110	120	104	90	82	81	81	80		9	95,0	15,4	90	80	120
	15	166	210	-	134	129	130	116	138		7	146,1	32,0	134	116	210
	30	203	-	144	165	205	171	183	149		8	175,1	22,5	172	144	205
	60	251	286	137	262	256	185	214	115		9	193,8	66,0	202	94	286
	90	298	327	170	230	260	192	213	125		9	215,0	71,9	213	120	327
	120	276	244	190	264	237	175	138	135		9	216,0	58,0	237	135	285
Somatostatlin pg/ml	-2	739,5	536,6	652,7	103,9	1000,0	323,3	830,1	670,9		8	617,2	284,5	661,9	103,9	1000,0
	15	462,0	771,5	-	-	1000,0	476,8	436,5	87,7		7	566,6	299,5	462,0	87,7	1000,0
	30	306,4	-	812,9	239,5	1000,0	174,1	747,8	1000,0		8	602,8	336,1	578,6	174,1	1000,0
	60	187,5	400,0	292,8	22,0	616,7	80,0	181,4	135,9		9	361,2	296,9	763,7	80,0	400,0
	90	244,2	24,0	457,0	574,1	566,0	180,0	497,7	130,0		9	351,5	273,0	113,1	20,2	457,0
	120	112,0	47,0	651,1	392,5	634,2	232,9	161,8	967,6		9	394,9	299,0	395,6	47,0	651,1

Tab. 1: Orale Glukosetoleranz, Normaltiere

Orale Glukosetoleranz, Normaltiere, Verläufe von:

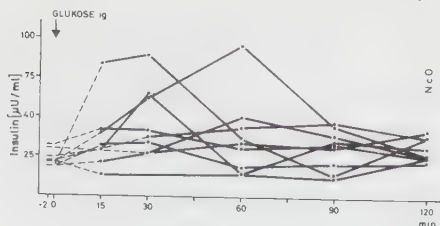


Abb. 1:

Insulin

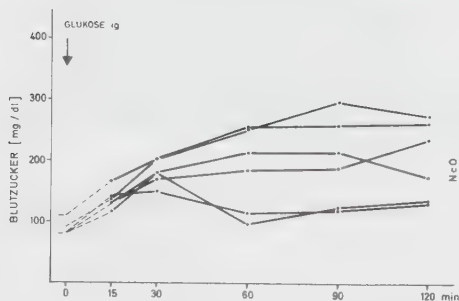


Abb. 2:

Glukose

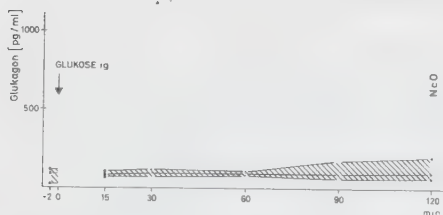


Abb. 3:

Glukagon

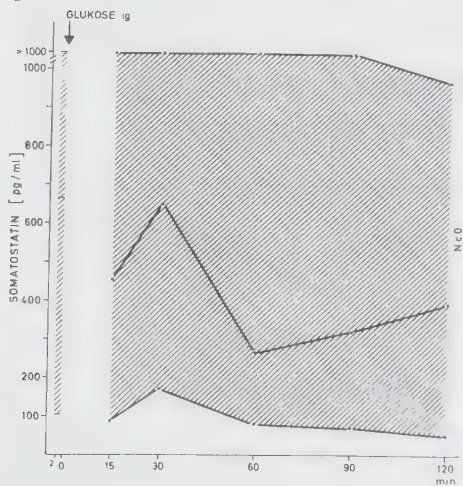


Abb. 4:

Somatostatin

Sc 0

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$\times 0,5$	min	max
Insulin µU/ml	-2 20,4	18,5	17,2	6,5	2,6	10,0	11,7	11,7	11,7		9	12,4	5,6	11,7	3,4	20,2
	15 15,8	18,2	18,4	5,0	6,8	9,7	9,2	11,5	12,5		9	12,2	5,2	11,5	5,0	18,8
	30 15,6	18,8	17,6	3,4	5,6	10,3	9,3	9,2	10,9		9	11,6	5,6	10,3	2,4	12,6
	60 15,6	18,1	13,4	5,6	6,8	9,9	9,1	9,8	9,8		9	11,5	4,9	9,8	5,6	18,8
	90 17,0	18,5	16,6	7,0	6,4	9,6	10,2	10,1	10,6		9	11,8	4,5	10,3	6,4	18,8
	120 17,2	23,2	14,2	6,6	5,4	11,1	11,7	12,3	10,6		9	12,4	5,5	11,7	5,4	23,2
Glukagon pg/ml	-2 140	110	60	310	>2000	20	240	90	60		9	361,1	629,0	115,0	40	>2000
	15 110	180	70	50	1400	50	280	110	55		9	256,1	435,5	108,8	50	1400
	30 120	170	110	<20	100	100	70	300	110		9	122,2	77,7	107,5	<20	300
	60 140	200	120	<20	680	65	780	170	110		9	253,9	276,2	140,0	<20	780
	90 105	300	80	<20	450	110	570	140	250		9	225,0	185,0	140,0	<20	570
	120 170	900	160	<20	800	103	740	160	210		9	363,7	345,9	170,0	<20	900
Glukose mg/dl	-2 179	241	295	326	225	286	592	374	320		9	315,3	119,2	295,0	179	592
	15 311	367	375	458	412	441	622	438	440		9	429,3	86,2	438,0	311	622
	30 344	491	484	507	470	537	648	517	603		9	511,2	85,6	507,0	344	648
	60 478	629	508	513	479	480	662	611	617		9	553,0	75,1	513,0	478	629
	90 494	639	465	508	491	601	718	628	662		9	578,4	90,6	601,0	465	718
	120 505	606	538	604	531	612	766	657	679		9	610,9	82,0	606,0	505	766
Somatostatin pg/ml	-2 419,4	552,9	803,2	538,4	189,8	417,0	271,0	865,0	290,0		9	491,0	231,4	491,4	189,8	565,0
	15 785,2	912,8	1000,0	610,7	446,6	493,0	470,0	433,0	145,0		9	581,8	272,8	493,0	145,0	1000,0
	30 1000,0	800,2	1000,0	550,3	474,1	522,0	253,0	812,0	288,0		9	633,3	282,2	550,3	253,0	1000,0
	60 843,7	5100	523,1	670,2	114,7	328,0	332,0	282,0	295,0		9	488,2	293,4	332,0	119,7	1000,0
	90 591	879,1	565,9	600,7	269,6	362,0	271,0	25,0	284,0		9	489,6	254,0	362,0	258,0	879,1
	120 622,7	160,6	797,2	432,8	180,1	607,0	237,0	438,0	114,0		9	406,5	247,7	432,8	114,0	797,2

Tab. 2: Oraler Glukosetoleranztest, diabetische Tiere

OGT, diabetische Tiere, Verläufe von:

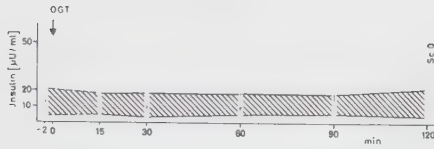


Abb. 5: Insulin

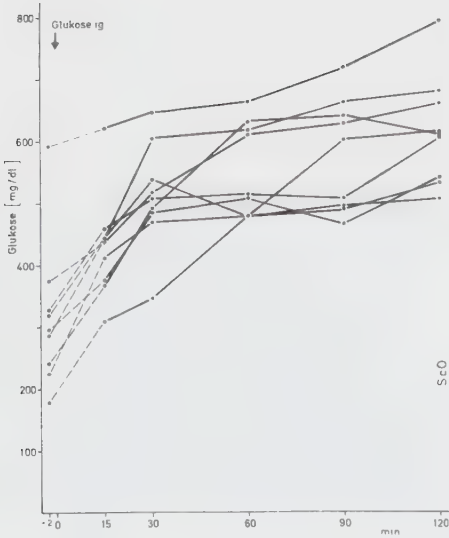


Abb. 6: Glukose

OCT, diabetische Tiere, Verläufe von

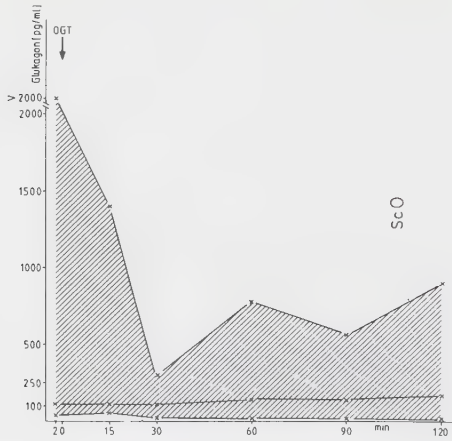


Abb. 7: Glukagon

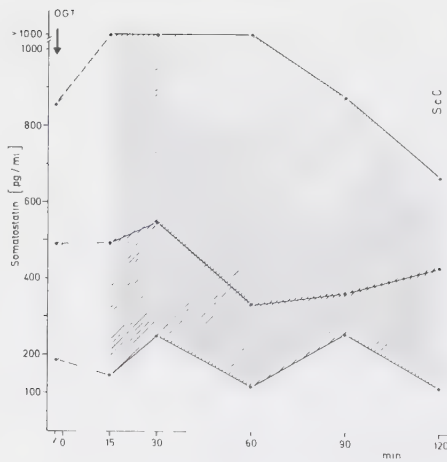


Abb. 8: Somatostatin

Nc 12

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$x_{0,5}$	min	max
Insulin																
-2	15,8	29,8	12,0	22,0	28,2	21,8					6	21,6	6,9	21,9	12,0	29,8
15	21,6	45,2	23,8	26,6	35,6	32,0					6	30,8	8,8	27,7	21,6	45,2
30	30,2	65,6	62,8	28,4	22,0	31,0					6	40,0	19,0	30,6	22,0	65,6
60	71,0	64,8	57,0	20,4	38,0	53,0					6	50,7	18,6	55,0	20,4	71,0
90	39,8	54,8	25,2	32,0	19,2	31,0					6	33,7	12,5	31,5	19,2	54,8
120	36,0	41,8	20,4	44,0	26,6	22,8					6	31,9	10,0	27,7	20,4	44,0
Glukagon																
-2	115	80	110	70	70	-					5	89,0	21,9	80,0	70,0	115
15	110	90	90	115	75	-					5	96,0	16,4	91,3	75,0	110
30	100	120	90	120	110	-					5	108,0	13,0	110,0	90,0	120
60	120	110	70	80	100	-					5	96,0	20,7	100,0	70,0	120
90	120	90	90	120	105	-					5	105,0	15,0	105,0	90,0	120
120	140	110	70	170	735	-					5	115,0	27,8	120,0	70,0	140
Glukose																
-2	84	83	83	85	101	74					6	85,0	8,8	83,5	71,0	101
15	121	130	126	127	172	149					6	137,5	19,5	127,5	121,0	172
30	134	174	178	178	240	180					6	180,7	33,9	178,0	134,0	240
60	213	235	157	252	308	266					6	238,5	51,1	242,0	157,0	308
90	222	244	133	352	327	291					6	261,5	79,7	255,0	133,0	352
120	326	226	113	366	398	275					6	284,0	104,1	291,0	113,0	398
Somatostatlin																
-2	57,4	456,7	418,5	199,1	232,2	691,3					6	342,6	225,5	249,7	57,4	691,3
15	60,4	429,2	410,9	380,9	368,8	131,6					6	296,9	158,8	374,8	60,4	429,2
30	632,1	181,8	229,7	307,6	317,5	219,7					6	314,7	164,1	234,7	181,8	632,1
60	352,0	283,7	420,0	154,9	235,2	259,1					6	284,1	92,5	271,1	154,9	420,0
90	96,8	54,5	199,8	366,2	215,2	168,3					6	183,5	108,7	176,0	54,5	366,2
120	175,8	187,4	179,4	94,6	148,8	480,7					6	211,1	136,3	177,6	94,6	480,7

Tab. 3: OCT, Normaltiere mit Scheinoperation

OCT, scheinoperierte Normaltiere, Verläufe von

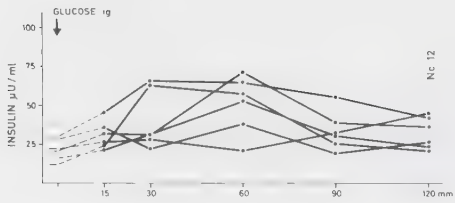


Abb. 9: Insulin

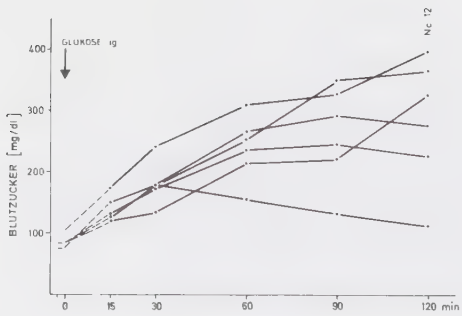


Abb. 10: Glukose

OCT, scheinoperierte Normaltiere, Verläufe von

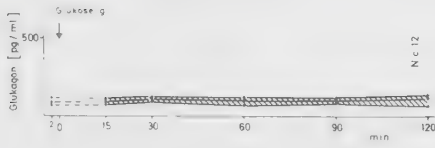


Abb. 11: Glukagon

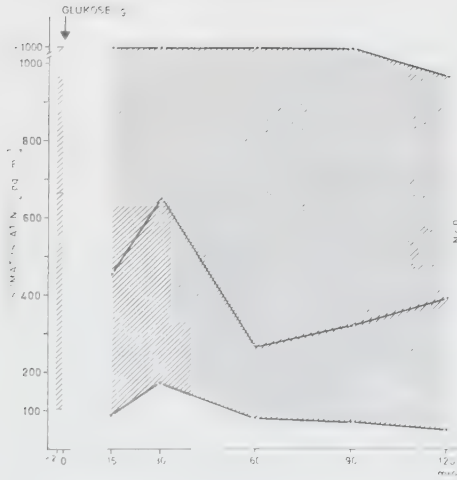


Abb. 12: Somatostatatin

Sc 12

Gr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	s	$x_{0,5}$	min	max
Insulin µU/ml	-2 11,6	10,2	9,8	8,6	4,2	4,2	14,0	12,2			9,4	3,6	10,0	4,2	14,0
	15 14,2	12,0	10,8	9,4	4,2	4,6	14,0	13,7			10,4	4,0	10,9	4,2	14,2
	30 8,8	10,2	10,4	11,2	5,0	4,6	13,6	12,9			9,5	3,3	10,3	4,6	13,6
	60 10,6	9,4	9,2	8,6	4,6	3,2	14,2	12,9			9,1	3,7	9,3	3,2	14,2
	90 12,0	10,8	6,2	7,2	3,6	5,6	14,2	11,8			8,9	3,8	7,3	3,6	14,2
	120 11,6	11,0	10,2	9,4	4,0	5,2	15,3	12,3			9,8	3,7	9,5	4,0	15,3
Glukagon pg/ml	-2 100	150	80	650	343	30	65	125			192,9	207,8	107,5	30	650
	15 120	110	50	450	2000	20	60	240			381,3	668,7	115,0	20	2000
	30 110	125	20	670	2000	20	50	130			390,6	648,1	112,5	20	2000
	60 115	110	65	920	155	50	65	110			198,8	293,4	110,0	50	920
	90 160	110	105	560	170	20	65	95			160,8	168,4	107,5	20	560
	120 130	150	460	1500	-50	20	70	120			318,8	496,5	130,0	20	1500
Glukose mg/dl	-2 359	167	436	-	114	131	143	546			213,7	128,5	146,0	114	436
	15 559	254	570	204	248	278	317	439			333,6	120,4	281,0	204	570
	30 603	391	662	253	298	329	408	524			433,5	148,1	399,5	253	662
	60 510	530	694	320	379	401	368	436			454,8	119,9	406,5	320	694
	90 563	538	680	322	388	342	465	427			465,6	122,0	437,0	322	680
	120 600	577	768	266	380	340	617	449			499,6	168,5	457,5	266	768
Sorbitol µl/ml	-2 498,6	393,5	507,9	491,4	713,7	125,1	936,0	693,0			543,8	241,9	492,3	125,1	763,0
	15 521,2	770,7	532,9	584,6	715,9	411,5	688,0	736,0			620,1	126,5	590,5	411,5	770,7
	30 947,9	498,7	656,1	1000	1000	384,3	698,0	406,0			698,9	259,1	677,0	384,3	1000
	60 905,9	433,9	1000	731,3	995,8	445,6	1000	484,0			749,7	259,9	733,4	433,9	1000
	90 933,7	362,2	1000	1000	271,6	72,3	648,0	246,0			649,5	321,1	660,8	247,0	1000
	120 806,2	353,3	1000	686,2	710,1	1000	646,0	414,0			707,7	248,4	706,3	353,3	1000

Tab. 4: OCT, diabetische Tiere mit Scheinoperation

OGT, scheinoperierte diabetische Tiere, Verläufe von

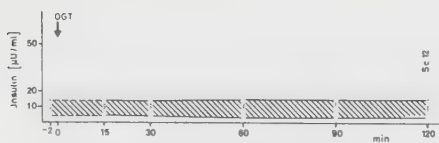


Abb. 13: Insulin

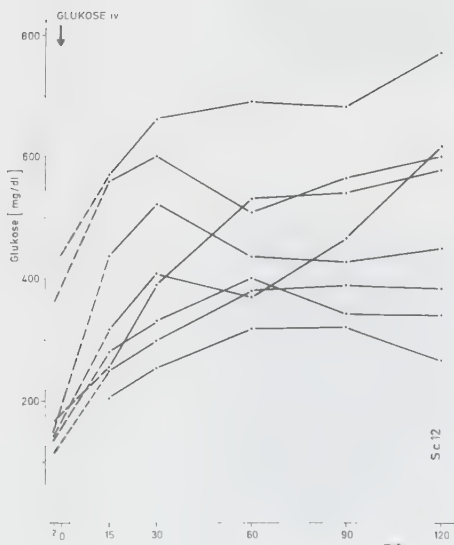


Abb. 14: Glukose

OGT, scheinoperierte diabetische Tiere, Verläufe von

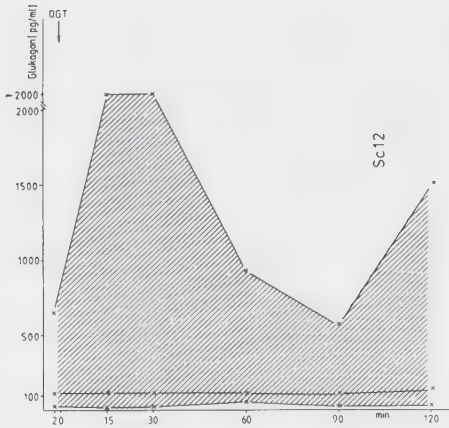


Abb. 15: Glukagon

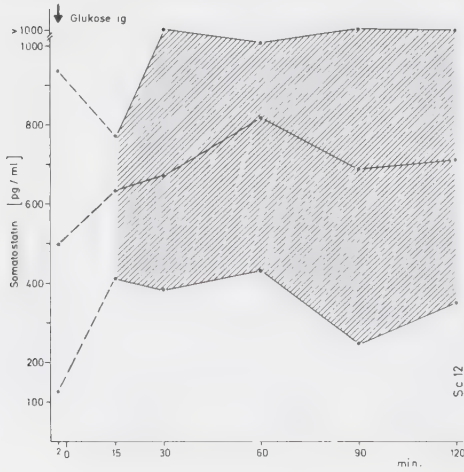


Abb. 16: Somatostatin

NSc 12

Gr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$\xi_{0,5}$	m1a	max
Insulin																
-2	25,1	16,0	19,6	20,4	17,2						5	19,7	3,5	19,6	16,0	25,1
15	87,0	23,0	24,8	24,2	84,4						5	48,8	33,9	24,8	23,0	87,6
30	86,0	2,0	50,6	42,8	89,2						5	59,4	27,1	50,6	28,0	89,2
60	21,4	24,6	50,2	56,6	147,0						5	106,0	74,3	90,2	24,6	211,4
90	134,2	19,4	55,4	32,4	36,2						5	55,3	45,9	35,2	19,4	134,2
120	1,7,0	53,2	166,0	98,0	71,0						5	103,1	44,9	98,2	53,2	166,0
Glukagon																
-2	<20	110	<20	150	80						5	76,0	56,8	80,0	<20,0	150,0
15	60	140	<20	25	90						5	67,0	49,7	60,0	<20,0	140,0
30	40	500	<20	50	100						5	142,0	202,3	50,0	<20,0	500,0
60	100	1150	30	35	80						5	279,0	487,8	80,0	30,0	1150,0
90	60	1500	50	<20	90						5	404,0	780,8	60,0	<20,0	1800,0
120	60	>2000	100	55	120						5	467,0	857,4	100,0	55,0	>2000,0
Glukose																
-2	113	119	106	118	145						5	120,2	14,8	118,0	106,0	145,0
15	163	228	146	224	226						5	197,4	39,6	224,0	146,0	228,0
30	194	286	206	300	288						5	245,8	47,6	256,0	194,0	300,0
60	247	322	259	434	300						5	312,4	74,4	300,0	247,0	434,0
90	263	346	208	460	305						5	316,5	95,2	305,0	208,0	460,0
120	335	331	229	-	359						4	313,5	57,7	333,0	229,0	359,0
Diabetes																
-2	701,8	155,4	573,8	625,1	611,2						5	532,5	216,4	611,2	155,4	701,8
15	466,8	731,3	278,7	575,9	379,6						5	486,5	175,3	466,8	278,7	731,3
30	308,6	313,0	812,3	571,7	597,7						5	520,7	213,1	571,7	308,6	812,3
60	571,7	189,9	656,1	489,6	408,0						5	462,1	178,5	489,6	189,9	656,1
90	478,9	163,3	113,1	538,8	403,6						5	339,5	190,8	403,6	113,1	538,8
120	263,2	66,6	477,2	313,1	244,3						5	260,9	150,7	244,3	66,6	477,2

Tab. 5: OGTT, diabetische Tiere mit PTP

OGT, diabetische Tiere mit PTP, Verläufe von

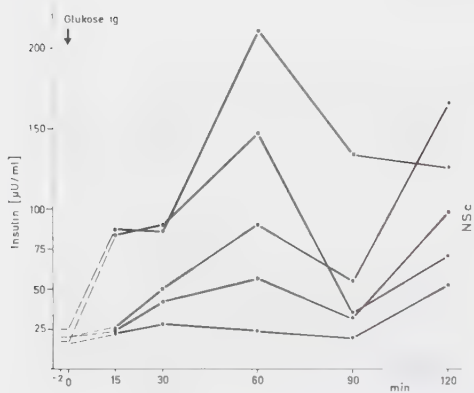


Abb. 17: Insulin

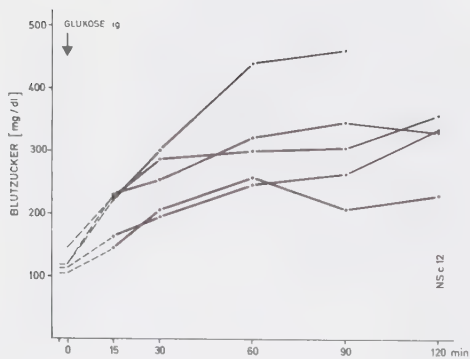


Abb. 18: Glukose

OGT, diabetische Tiere mit PTP, Verläufe von

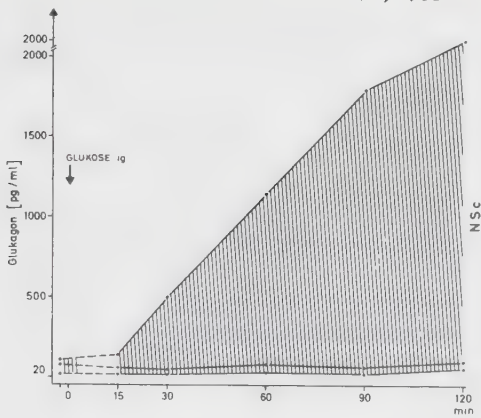


Abb. 19: Glukagon

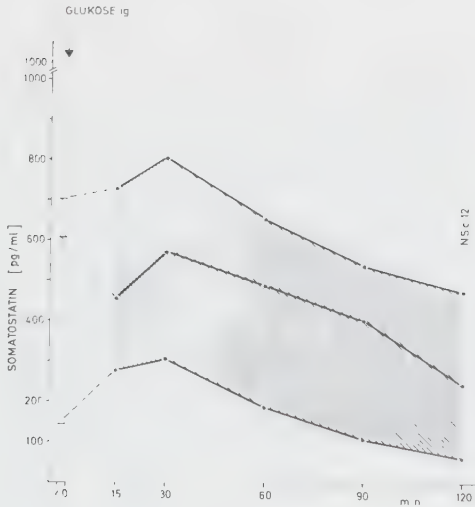


Abb. 20: Somatostatin

NNc 12

Nr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$x_{0.5}$	min	max
Insulin µU/ml	-2	41,8	17,6	12,0	15,6	12,0	85,0				6	30,7	28,9	16,6	12,0	85,0
	15	54,4	23,2	17,4	21,6	43,2	19,2				6	29,8	15,2	22,4	17,6	54,4
	30	66,6	39,6	48,2	26,0	136,6	32,2				6	58,2	40,9	42,7	26,0	136,6
	60	51,2	66,4	66,8	30,8	36,4	64,2				6	52,6	15,9	51,4	30,8	66,8
	90	28,2	47,0	40,8	24,4	25,6	36,4				6	33,7	9,1	28,8	24,4	47,0
	120	84,8	28,8	25,8	32,2	38,2	109,4				6	53,2	35,1	33,7	25,8	109,4
Glukagon pg/ml	-2	120	80	180	100	95	150				6	120,8	37,7	102,5	80	180
	15	125	75	80	90	60	<20				6	75,0	34,6	77,5	<20	125
	30	110	60	160	95	95	<20				6	90,0	47,2	95,0	<20	160
	60	120	85	<20	180	120	30				6	92,5	60,6	90,0	<20	180
	90	130	100	30	80	100	40				6	80,0	38,5	85,0	30	130
	120	110	100	30	100	110	125				6	100,8	38,0	105,0	30	110
Glukose mg/dl	-2	94	79	88	76	60	89				6	81,0	12,3	79,5	60	94
	15	143	140	150	206	143	135				6	152,8	26,5	143,0	135	206
	30	169	165	249	228	221	207				6	206,5	33,5	209,0	165	249
	60	149	238	274	276	142	298				6	229,5	67,9	239,0	142	298
	90	137	215	248	325	113	272				6	218,3	81,1	227,0	113	325
	120	134	196	276	283	108	292				6	216,0	81,6	200,0	108	292
Normalinstatin pe/ml	-2	194,5	355,0	224,6	306,2	437,2	521,2				6	360,0	241,9	220,3	194,5	521,2
	15	148,3	131,2	233,1	421,2	493,3	429,2				6	407,8	235,9	425,4	131,2	429,2
	30	165,0	167,4	416,9	347,4	473,7	153,3				6	287,1	143,3	167,1	153,3	473,7
	60	208,3	233,5	104,0	588,3	715,3	83,4				6	456,9	317,0	241,4	104,0	588,3
	90	221,2	174,7	74,5	166,4	184,3	422,1				6	192,2	111,0	178,1	74,5	422,1
	120	114,0	174,7	174,5	174,5	174,5	174,5				6	313,5	107,3	166,4	114,0	174,5

Tab. 6: OCT, Normaltiere mit PTP

OGT, Normaltiere mit PTP, Verläufe von

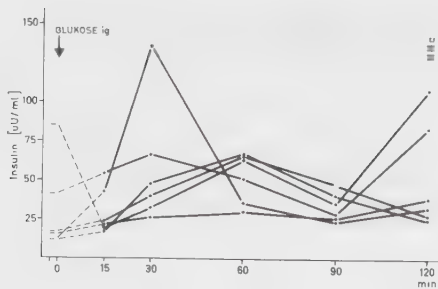


Abb. 21: Insulin

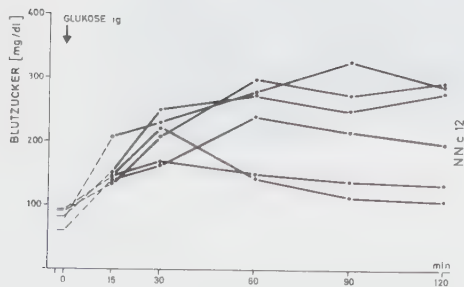


Abb. 22: Blutzucker

OGT, Normaltiere mit PTP, Verläufe von

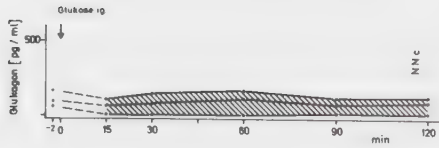


Abb. 23: Glukagon

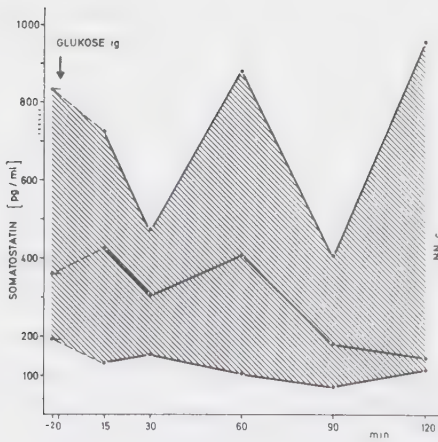


Abb. 24: Somatostatin

OCT, Verläufe der Mittelwerte von

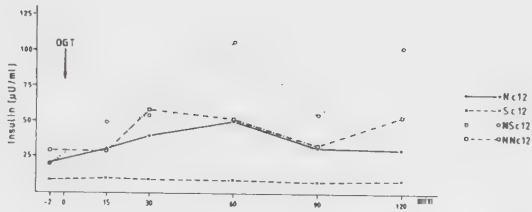


Abb. 25: Insulin

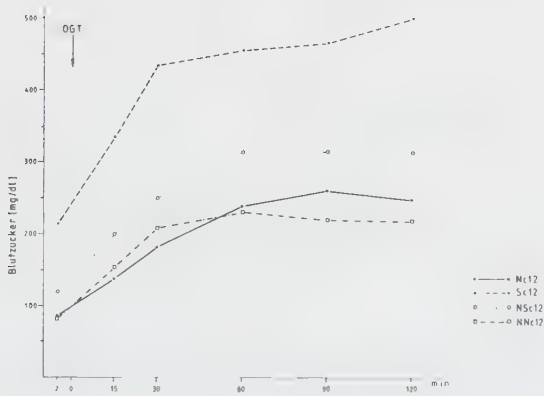


Abb. 26: Glukose

OGT, Verläufe von Glukose, Insulin, Glukagon,
Somatostatin bei:

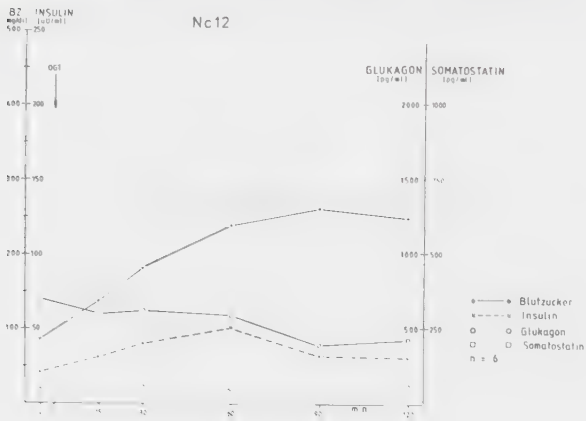


Abb. 27: Normaltiere mit Scheinoperation

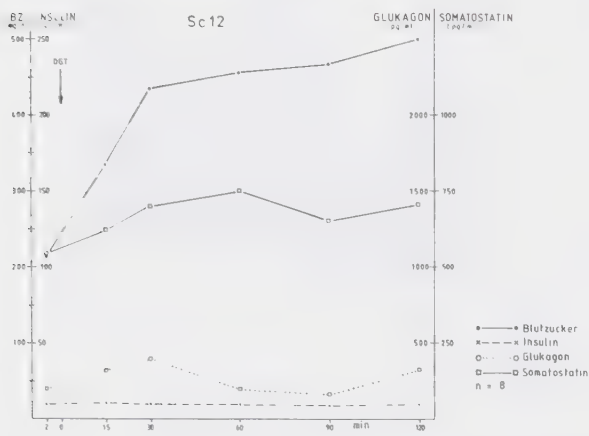


Abb. 28: diabetischen Tieren mit Scheinoperation

OGT, Verläufe von Glukose, Insulin, Glukagon,
Somatostatin bei:

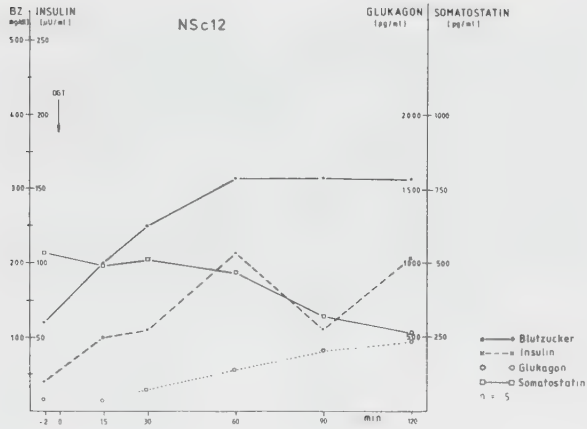


Abb. 29: diabetischen Tieren mit PTP

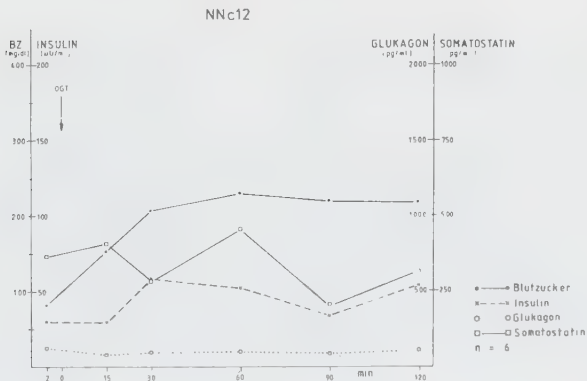


Abb. 30: Normaltieren mit PTP

Na 0 In Äthernarkose

Nr. Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	n	$x_{0,5}$	min	max
-2	19,2	25,0	17,6	15,6	16,0						5	18,7	3,8	17,6	15,6	25,0
5	18,0	36,0	18,4	24,6	28,2						5	25,0	7,5	24,6	18,0	36,0
10	32,6	17,6	7,8	19,8	24,2						5	20,4	9,0	19,8	7,8	32,6
20	-	16,0	9,2	22,2	23,6						4	17,8	6,6	19,1	9,2	23,6
40	-	18,0	13,6	21,2	30,8						4	20,9	7,3	19,6	13,6	30,8
60	-	16,4	15,4	17,6	21,6						4	17,8	2,7	17,0	15,4	21,6
-2	50	110	65	45	90						5	72,0	27,5	65,0	45,0	110,0
5	25	250	605	55	60						5	199,0	243,8	60,0	25,0	605,0
10	150	110	105	150	100						5	125,0	24,8	110,0	100,0	150,0
20	-	105	215	75	95						4	122,5	63,0	100,0	75,0	215,0
40	1150	-	60	250	250						4	427,5	489,9	250	60	1150
60	-	565	>2000	655	180						4	850	793,8	610	180	>2000
-2	173	128	149	120	168						5	147,6	25,6	149,0	120,0	173,0
5	698	556	599	568	703						5	627,8	70,9	599,0	556,0	703,0
10	673	467	597	517	627						5	576,2	83,4	597,0	467,0	673,0
20	-	471	528	479	589						4	510,8	54,4	503,5	471,0	589,0
40	-	480	529	472	670						4	538,0	91,5	504,5	473,0	670,0
60	-	447	636	573	636						4	573,0	89,0	604,5	447,0	636,0
-2	285,7	622,8	>1000	1264,6	944,3						5	628,7	349,3	648,8	264,6	>1000
5	318,6	>1000	>1000	492	691,3						5	611,8	421,3	691,3	49,2	>1000
10	634,4	837,2	>1000	75,7	599,9						5	629,5	349,2	634,4	75,7	>1000
20	-	759,2	>1000	337,2	686,2						4	695,7	274,0	722,7	337,3	>1000
40	259,9	-	>1000	731,3	521,2						4	628,1	314,1	626,0	259,9	>1000
60	-	>1000	>1000	582,4	320,1						4	723,1	330,4	791,2	330,1	>1000

Tab. 7: OGt bei Normaltieren in Äthernarkose

Sa 0 in Äthernarkose

Werte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$x_{0,5}$	min	max
Insulin mU/ml	-2	17,4	17,8	16,4	14,4						4	16,5	1,5	16,9	14,4	17,8
	5	15,6	17,8	16,6	14,0						4	16,0	1,6	16,1	14,0	17,8
	10	17,6	19,8	10,2	15,4						4	15,7	4,2	16,5	10,2	19,8
	20	14,2	16,4	12,0	16,4						4	12,3	4,3	13,1	6,4	16,4
	40	17,2	16,8	13,2	14,6						4	15,5	1,9	15,7	13,2	17,2
	60	17,4	19,0	12,4	18,0						4	16,7	2,9	17,7	12,4	18,0
Glukose mg/dl	-2	240	<20	>2000	150						4	602,5	936	197	<20	>2000
	5	>2000	500	210	40						4	687,5	895	355	40	>2000
	10	180	130	460	410						4	295,0	164	295	130	460
	20	300	640	540	65						4	360,0	257	420	65	640
	40	1810	-	850	340						3	1013	768	850	340	1810
	60	1800	450	1140	940						4	1083	559	1040	450	1800
Glukose mg/dl	-2	475	326	471	514						4	446,5	82,6	473	326	514
	5	877	908	522	1028						4	908,8	87,1	892	822	1028
	10	850	878	855	1043						4	966,5	91,8	867	850	1043
	20	962	825	834	1014						4	906,3	97,1	898	815	1014
	40	959	922	864	1125						4	970,5	116,2	940	866	1135
	60	1074	996	922	1150						4	1036,5	96,8	1035	926	1150
Somatostatin, pg/ml	-2	>1000	>1000	349,5	>1000						4	837,3	3325,5	>1000	349,5	>1000
	5	416,9	646,4	>1000	676,0						4	801,6	219,0	909,4	387,9	>1000
	10	909,4	387,9	>1000	909,4						4	684,8	240,0	661,0	416,9	>1000
	20	676,0	794,2	>1000	686,2						4	715,0	150,0	740,0	676,0	>1000
	40	632,1	652,6	632,1	611,2						4	632,0	17,2	632,0	611,0	632,1
	60	296,3	246,8	791,2	>1000						4	648,4	427,0	593,0	247,0	>1000

Tab. 8: OCT, diabetische Tiere in Äthernarkose

Nc 0 (15 min)

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$x_{0,5}$	min	max
Insulin mU/l	-2	25,0	28,6	15,6	22,8	18,0					5	22,0	5,2	22,8	15,6	28,6
	2	22,6	22,0	15,6	22,2	19,0					5	20,3	3,0	20,4	15,6	23,0
	5	21,4	20,4	23,0	18,6	15,4					5	21,5	3,3	23,0	16,4	23,0
	10	23,2	24,8	23,0	20,0	16,4					5	21,5	3,3	23,0	16,4	24,8
	15	17,4	18,2	22,0	19,6	22,2					5	19,9	2,2	19,6	17,4	22,2
Glukagon pg/ml	-2	70	50	50	90	80					5	68,0	17,9	70	50	90
	2	90	50	60	95	-					4	73,8	22,1	75	50	95
	5	85	55	65	95	100					5	80,0	19,4	85	55	100
	10	100	60	55	100	50					5	73,0	24,9	60	50	100
	15	120	60	50	100	80					5	82,0	28,6	80	50	120
Glukose mg/dl	-2	75	73	81	75	63					5	73,4	6,5	75	63	81
	2	110	89	98	94	82					5	94,6	10,5	94	82	110
	5	117	101	107	88	92					5	101,4	11,9	101	88	117
	10	124	135	140	101	131					5	126,2	15,3	131	101	140
	15	128	151	152	129	121					5	136,2	14,3	129	121	152
Somatostatlin pg/ml	-2	843,5	360,9	342,1	470,7	1000,0					5	607,4	299,9	470,3	342,1	1000,0
	2	538,2	498,7	566,8	853,0	358,4					5	502,0	180,8	538,2	358,4	853,0
	5	366,2	525,1	496,8	460,0	670,9					5	503,8	111,0	496,8	366,2	670,9
	10	588,9	668,5	355,8	456,7	546,6					5	503,3	140,8	546,6	355,8	668,5
	15	639,2	465,1	223,5	634,4	304,3					5	453,3	108,7	465,1	223,5	639,2

Tab. 9: OGT, Normalratten, Verhalten von Glukose, Insulin, Glukagon und Somatostatlin während der ersten 15 Minuten

Insulin A

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		***	n.s.	n.s.
Sc			***	
NSc				n.s.
NNc				

Insulin C

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc			n.s.	n.s.
Sc		*	***	
NSc				n.s.
NNc				

Insulin B

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		*	n.s.	n.s.
Sc			***	
NSc				n.s.
NNc				

Kruskal-Wallis für Insulin A: Signifikanz $p \leq 0,001$
 Kruskal-Wallis für Insulin B: Signifikanz $p \leq 0,001$
 Kruskal-Wallis für Insulin C: Signifikanz $p \leq 0,001$

* = $p \leq 0,05$

** = $p \leq 0,01$

*** = $p \leq 0,001$

Tab. 10: Vergleich der Flächenintegrale von Insulin über verschiedene Beobachtungszeiten bei der OGTT (A= 0-30; B= 30-120; C= 0-120 Minuten)

Glukose A

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc			n.s.	n.s.
Sc			*	
NSc				n.s.
NNc				

Glukose B

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		**	n.s.	n.s.
Sc			*	
NSc				n.s.
NNc				

Glukose C

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc			n.s.	n.s.
Sc			*	
NSc				n.s.
NNc				

Kruskal-Wallis für Glukose A: Signifikanz $p \leq 0,001$
 Kruskal-Wallis für Glukose B: Signifikanz $p = 0,004$
 Kruskal-Wallis für Glukose C: Signifikanz $p = 0,004$

* = $p \leq 0,05$
 ** = $p \leq 0,01$
 *** = $p \leq 0,001$

Tab. 11: Vergleich der Flächenintegrale von Glukose über verschiedene Beobachtungszeiten bei der OGT (A= 0-30; B= 30-120; C= 0-120 Minuten)

Glukagon B

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	n.s.
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Glukagon A

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	*
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Glukagon C

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	n.s.
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Kruskal-Wallis für Glukagon A: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Glukagon B: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Glukagon C: Signifikanz $p \leq 0,5$

* = $p \leq 0,05$

** = $p \leq 0,01$

*** = $p \leq 0,001$

Tab. 12: Vergleich der Flächenintegrale von Glukagon über verschiedene Beobachtungszeiten bei der OCT (A= 0-30; B= 30-120; C= 0-120 Minuten)

Somatostatlin A

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	n.s.
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Somatostatlin C

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	n.s.
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Somatostatlin B

	Nc	Sc	NSc	NNc
Nc		n.s.	n.s.	n.s.
Sc			n.s.	
NSc				n.s.
NNc				

Kruskal-Wallis für Somatostatlin A: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Somatostatlin B: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Somatostatlin C: Signifikanz $p \leq 0,5$

* = $p \leq 0,05$

** = $p \leq 0,01$

*** = $p \leq 0,001$

Tab. 13: Vergleich der Flächenintegrale von Somatostatlin über verschiedene Beobachtungszeiten bei der OCT (A= 0-30; B= 30-120; C= 0-120 Minuten)

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1. AQUILAR-PARADA, E., EISENRAUT, A., UNGER, R.:
Pancreatic glucagon secretion in normal and
diabetic subjects.
Am J Med Sci 237, 415 - 419; 1969
2. AQUINO, C., RUIZ, J.C., SCHULTZ, L.S., LILLEHEI, R.:
Pancreatic transplantation without duodenum in
the dog.
Am J Surg 125, 240 - 244; 1973
3. AYNSLEY-GREEN, A., BIEBUCK, JK., ALBERTI, KG.MM.:
Anesthesia and insulin secretion: The effects of
diethyl ether, halothane, pentobarbitone sodium
and ketamine hydrochloride on intravenous glucose
tolerance and insulin secretion in the rat.
Diabetologia 9, 274; 1973
4. BERGAN, J.J., HOEHN, J.G., PORTER, N.:
Total pancreatic allografts in pancreatectomized dogs.
Arch Surg 90, 521 - 526; 1965
5. BREKKE, I.B., GULLESEN, I., REFSUM, S., FLAT-
MARK, A.:
Long term endocrine function of duct-ligated
pancreas isografts in rats.
Eur Surg Res 12, 167 - 178; 1980
6. BREKKE, J., ØYSETER, S., VIDNES, J.:
Longterm effects of pancreas transplantation
on diabetic hyperglucagonemia.
Eur Surg Res 14, 211 - 220; 1982

7. BRYNGER, H., BENCHMARK, J., CLAES, G.:
Function of the duct-ligated pancreatic allograft.
Eur Surg Res 7, 212; 1975
8. DUBERNARD, J.-M., TRAEGER, J., NEYRA, P.,
TOURAIN, I., TRANCHANT, D.:
A new method of preparation of segmental pancreatic
grafts for transplantation: Trials in dogs and
in man.
Surgery 84 (5), 633 - 639; 1978
9. DUBERNARD, J.-M., TRAEGER, J., NEYRA, P.,
BLANC-BRUNAT, N.:
Une nouvelle methode de transplantation pancrea-
tique.
La nouvelle presse medicinale 7, 173 - 176; 1978
10. ENGELHARDT, W., SCHWILLE, P.:
Development of a sensitive somatostatin radioimmun
assay and won-stressed rats.
Horm Metab Res (in press); 1981
11. FEDERLIN, K.:
Inselzelltransplantation.
Dtsch Med Wschr 105, 233 - 237; 1980
12. FEDERLIN, K., SLIJEPCEVIC, M., HELMKE, K.:
Islet transplantation in experimental diabetes
of the rat.
Horm Metab Res 8, 97 - 101; 1976

13. GOTO, Y., BERELOWITZ, M., FROHMANN, L.A.:
Acute effects of alloxan and streptozotocin-
induced insulin deficiency on somatostatin and
glucagon secretion by the perfused isolated
rat pancreatico-duodenal preparation.
Diabetologia 20, 66 - 71; 1981
14. HERMANSEN, K., ORSKOV, H., CHRISTENSEN, S.:
Streptozotocin diabetes receptor dysfunction
affecting D cells as well as B and A cell.
Diabetologia 17, 385 - 389; 1979
15. HUGUET, C., DALOZE, P., ORCEL, L., SUSSMAN, K.E.:
Endocrine function of pancreatic homotransplants
in dogs.
Arch Surg 98, 375 - 380; 1969
16. IDEZUKI, Y., FEEMSTER, J.A., LILLEHEI, R.C.:
Experimental pancreatico-duodenal preservation
and transplantation.
Surg Gyn Obstet 126, 1002 - 1014; 1968
17. JAKOB, A., LARGIADER, F., FROESCH, E.:
Glucose turnover and insulin secretion in dogs
with pancreatic allografts.
Diabetologia 6, 441 - 444; 1970
18. JORGENSEN, K., LARSEN, U.:
Purification of ¹²⁵Iglucagon by anion exchange
chromatography.
Horm Metab Res 4, 223 - 224; 1972

19. KADOWAKI, S., TAMINATO, T., CHIBA, T., GOTO, Y., NOZAWA, M., SEINO, Y., MATSUKURA, S., FUJITA, T.:
Reversal of the enhanced somatostatin release from the isolated, perfused diabetic rat pancreas after the amelioration of diabetes by whole pancreas transplantation.
Diabetes 29, 742 - 746; 1980.
- 20.. KAZUMI, T., YOSHINO, G., MORITO, S., BABA, S.:
The effects of streptozotocin on the pancreatic A cell function.
Endocrinal Japan 26, 331 - 335; 1979
21. KRETSCHMER, GJ.:
Autotransplantation von Pankreasfragmenten:
Untersuchungen am Diabetesmodell total pankreat-ektomierter Hunde.
Wien Klin Wschr 90 (23); 1978
22. KRETSCHMER, GJ., SUTHERLAND, D.:
Autotransplantation of pancreatic islets without separation of exocrine and endocrine tissue in totally pancreatectomized dogs.
Surgery 82 (1), 74 - 81; 1977
23. KYRIAKIDES, G.K., ARORO, V.K., LIFTON, J.:
Porcine pancreatic transplantation - autotransplantation of ductligated segments.
J Surg Res 20, 451 - 466; 1976
24. KYRIAKIDES, G.K., NUTTALL, F.Q., MILLER, J.:
Segmental pancreatic transplantation in pigs.
Surgery 85 (2), 154; 1979

25. LACY, P.E., KONSTANIOVSKY, G.:
Workshop on pancreatic islet transplantation
in diabetics.
Diabetes 27 (4), 427 - 429; 1978

26. LARGIADER, F.:
Transplantation des isolierten Pankreas mit
exokriner Funktion.
Handbuch Inn Med., Bd. 3/Teil 6, 5. Auflage
Springer: Berlin-Heidelberg-New york; 1976

27. LILLEHEI, R.C., SIMMONS, R., NAJARIAN, J.S.:
Pancreaticoduodenal allotransplantation.
Ann Surg 172, 405 - 436; 1970

28. NIE, N., HALL, C.:
SPSS 8/Statistik-Programm-System für die So-
zialwissenschaften.
3. Auflage. Gustav-Fischer Verlag Stuttgart-
New York

29. ORLOFF, M.J., LEE, S., CHANDLER, J.G., ROSEN, H.:
Longterm relief of diabetes mellitus by hetero-
topic transplantation of the whole pancreas in
inbred rats.
Gastroenterology 62 (4), 792; 1972

30. ORLOFF, M.J., LEE, S., CHARTERS, A.C., GRAMBORT,
D.E., STORK, L.G., KNOX, D.:
Long term studies of pancreas transplantation in
experimental diabetes mellitus.
Ann Surg 182 (3), 198 - 206; 1975

31. PATEL, Y.C., CAMERON, DP., BANKIER, A.,
MALAISSE-LAGAE F., RAVAZZOLA, M., STUDER, P.,
ORCI, L.:
Changes in somatostatin concentration in pancreas
and other tissues of streptozotocin diabetic rats.
Endocrinology 103 (3), 917 - 923; 1978
32. PATEL, Y., WHEATLY, T., ZINGG, H.:
Increased blood somatostatin concentration in
streptozotocin diabetic rats.
Life Sci 27, 1563 - 1570; 1980
33. PFEIFFER, E.F.:
Wohin tendiert die Diabetologie? Teil II
Deutsches Ärzteblatt 63, 16; 1982
34. RUDAS, B.:
Streptozotocin.
Arzneimittel Forsch (Drug Res) 22 (5), 830 -
861; 1972
35. RUIZ, J.O., UCHIDA, H.U., SCHULTZ, L.S., LILLE
HEI, R.C.:
Function studies after auto- and allotransplan-
tation and denervation of pancreaticoduodenal seg-
ments in dogs.
Am J Surg 123, 236 - 242; 1972
36. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden, 3. Auflage
Springer: Berlin-Heidelberg- New York, S. 107, 230-238

37. SCHUSDZIARRA, V., PFEIFFER, E.F.:
Die Rolle der gastrointestinalen Hormone bei
Nahrungsaufnahme und Verwertung.
Diabetes Praxis 3, 2; 1982

38. SELLS, R., CALNE, R., HADJIYANAKIS, V., MARSHALL,
V.:
Glucose and insulin metabolism after pancreatic
transplantation.
Brit Med Jour 16, 678 - 681; 1972

39. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 70 - 72, 1976

40. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
3. Auflage, 286; 1976

41. SLIJEPEVIC, M., HELMKE, K., FEDERLIN, K.:
Islet transplantation in experimental diabetes
of the rat. 1. Comparative studies: Pancreat-
ectomy - Streptozotocin.
Horm Metab Res 7, 20 - 25; 1975

42. SORENSON, R.L., LINDELL, D.V., ELDE, R.P.:
Glucose stimulation of somatostatin and insulin
release from the isolated perfused rat pancreas.
Diabetes 29, 747 - 751; 1980

43. SUTHERLAND, D., STEFFES, M., MAURER, S., NAJARIAN, J.:
Reversal of secondary lesions of diabetes in rats
by pancreatic islet transplantation.
Surg Forum 25, 309 - 311; 1974

44. TOLEDO-PEREYRA, L.H., CASTELLONS, J., LAMPE, E.W.,
LILLEHEI, R.:
comparative evaluation of pancreas transplantation
techniques.
Ann Surg 182 (5), 567; 1975

45. TRAEGER, J., DUBERNARD, J.-M., TOURAINE, I.:
Une nouvelle methode de transplantation pancrea-
tique.
La nouvelle presse medicinale 7 (4), 253-260, 1978

46. UCHIDA, H., RUIZ, J.O., CASTELFRANCHI, P.L.:
New technique of one-stage heterotopic pancreatico-
duodenal autotransplantation in dogs.
Surgery 70 (4), 604 - 608; 1971

47. VON MEHRING, J., MINKOWSKI, O.:
Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.
Arch Exp Pathol Pharmacol 26, 371; 1989

LEBENS LAUF von Georg Walter

Am 26. Mai 1951 in Nürnberg geboren.

Vater: Paul Rudolf Walter, Drogist, geboren am 17.
April 1928 in Fürth.

Mutter: Carola Walter, geborene Kropf, Apotheken-
helferin, geboren am 5. Januar 1928 in
Nürnberg.

Von Sept. 1958 - Juli 1966 Besuch der Grund- und
Hauptschule in Nürnberg

von Sept. 1966 - Juli 1968 Besuch der Realschule
in Nürnberg

von Sept. 1968 - Juni 1972 Besuch des Gymnasiums
in Nürnberg

von Juli 1972 - Sept. 1973 Absolvierung des Wehr-
dienstes

von Okt. 1973 - Dez. 1975 Maschinenbaustudium an
der TU Stuttgart

von Jan. 1976 - April 1977 Tätigkeit als kaufmänni-
scher Angestellter

von Mai 1977 - Mai 1983 Medizinstudium in Erlan-
gen

von Juni 1983 - jetzt Assistenzarzt in der chi-
rurgischen Abteilung des
Stiftsklinikums Augustinum
in Bad Windsheim

